

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

Année 1969

N° 10

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

MONIQUE TUCHAIS NÉE PEGE
née le 11 Janvier 1940 à BAUGE (M&L)

Présentée et soutenue publiquement le : 13 JUIL 1969 19..

HEMOSIDEROSE PULMONAIRE

AVEC NEPHROPATHIE

SYNDROME DE GOODPASTURE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION COMPORTANT UNE ETUDE
IMMUNOLOGIQUE)

Président : **Monsieur le Professeur M. OURY.**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0010

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

Année 1969

N° 10

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

MONIQUE TUCHAIS NÉE PEGE
née le 11 Janvier 1940 à BAUGE (M&L)

Présentée et soutenue publiquement le : ~~23~~ ²⁵ JUIL 1969 19..

HEMOSIDEROSE PULMONAIRE

AVEC NEPHROPATHIE

SYNDROME DE GOODPASTURE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION COMPORTANT UNE ETUDE
IMMUNOLOGIQUE)

Président : **Monsieur le Professeur M. OURY.**

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

1900

1900

THESE

PAR

DOCTEURAT DE MEDECINE

(SPECIALITE DE ...)



DE

BOULEVARD TUCKER 1000

NEW YORK 1000

1900

MEMOIRE DE ...

AVEC ...

BYRONNE DE ...

(A ...)

President: Monsieur le Professeur M. DURY

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

MM. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER

Le Président du Conseil Transitoire : M. J.C. RENIER

Assesseur : M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

Professeurs Titulaires :

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Rhumatologie
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - AGREGES

MM. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiat ie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
CAVELLAT (Mme)	Anesthésiologie
CARON	Eledtroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
PRELOT (Mlle)	Zoologie
TADEI	Thérapeutique
de VERNEJOUL	Physique Médicale

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université ;

Mme GALKOWSKI

A MON MARI

qui m'a donné confiance et courage

A MES ENFANTS Patrick et Denis

Avec toute ma tendresse

A MES PARENTS

en témoignage de ma reconnaissance et de mon
profond attachement.

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS,

Avec toute mon affection.

A notre Maître et Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR DURY

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Il nous a inspiré le sujet de ce
travail et nous a assisté de ses
conseils éclairés.

Qu'il soit assuré de notre respectu-
euse admiration et de notre recon-
naissance pour la bienveillance et
la sympathie dont il fait preuve à
notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRESSINAUD-MASDEFEIX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

qui nous fait l'honneur d'être notre
juge.

Nous lui exprimons notre profond res-
pect et notre vive gratitude pour le
riche enseignement qu'il nous a
prodigué dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMARD

Professeur d'Anatomie-Pathologique

Biologiste des Hôpitaux

Dont l'aide nous a été précieuse
dans la rédaction de ce travail.

Nous lui exprimons nos très vifs
remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PILLOT

Docteur ès Sciences

Maitre de conférence Agrégé

Biologiste des Hôpitaux.

A qui nous devons l'originalité de ce travail, grâce à la très remarquable qualité des recherches qu'il accomplit dans les disciplines immunologiques.

Nous lui manifestons notre très respectueuse et profonde reconnaissance.

Par délibération en date du
28 Janvier 1966 la Faculté a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présen-
tées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune appro-
bation, ni improbation.

- : - : - : -

I N T R O D U C T I O N

Si l'association d'une pneumopathie hémoptoïque et d'une glomérulo-néphrite est rare, le syndrome de Goodpasture réalise avec une grande pureté un tel syndrome pneumorénal et suscite, de ce fait, un grand intérêt chez les pathologistes. On comprend que tant de publications lui aient été consacrées depuis une dizaine d'années.

*

* *

En 1919, GOODPASTURE décrit des lésions d'alvéolite hémorragique et de glomérulite proliférative, dans les poumons et les reins d'un jeune malade, décédé au cours d'une épidémie de grippe, et qui présentait des hémorragies pulmonaires, une anémie, une albuminurie.

De 1948 à 1955, quelques observations identiques sont publiées. Mais c'est seulement en 1958 que STANTON et TANGE (104) donnent à l'association d'hémorragies pulmonaires et d'une glomérulonéphrite le nom de SYNDROME DE GOODPASTURE.

Depuis cette date, on admet que cette affection est une maladie autonome, avec des lésions anatomiques originales et une évolution caractéristique.

Son étiologie est mal connue. On s'accorde de plus en plus, à considérer qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, avec toutes les conséquences physio-pathologiques et thérapeutiques qui découlent de cette notion.

*

* *

Au cours de ce travail,

Nous présenterons notre observation de Syndrome de Goodpasture, en précisant plus particulièrement la séméiologie respiratoire, clinique et fonctionnelle. L'examen anatomo-pathologique nous permettra une synthèse originale, en rapportant notamment l'étude ultra-structurale pratiquée par plusieurs auteurs étrangers.

Grâce à une étude en immunofluorescence, du rein et du poumon, nous apporterons une contribution personnelle à cette recherche fondamentale.

Nous situerons le Syndrome de Goodpasture dans le cadre des pneumopathies hémorragiques avec atteinte rénale, puis nous tenterons une approche pathogénique de cette maladie "auto-immune".

Enfin, nous discuterons la valeur des méthodes thérapeutiques proposées, dans l'optique du développement des thérapeutiques immuno-suppressives et de la transplantation d'organe.

LE PLAN

adopté est le suivant :

CHAPITRE I : Etude Clinique du Syndrome

- Présentation de notre observation personnelle
- Revue générale de la littérature.

CHAPITRE II : Etude Anatomo-Pathologique du syndrome

- Lésions anatomiques des reins et des poumons de notre malade
- Revue générale de la littérature

CHAPITRE III : Etude Immunologique

- Etude en immunofluorescence du rein et du poumon de notre malade
- Rapport des observations immunologiques publiées.

CHAPITRE IV : Cadre nosologique

- Diagnostic différentiel
- Pathogénie des lésions

CHAPITRE V : Traitement

- à visée symptomatique
- à visée pathogénique

CHAPITRE I

E T U D E C L I N I Q U E

O B S E R V A T I O N

Monsieur C..... Joseph, âgé de 56 ans, mécanicien, est adressé dans le service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital d'Angers, pour hémoptysies apparues chez un ancien tuberculeux.

ANTECEDENTS

Parmi les antécédents du malade, on relève les deux éléments suivants :

En 1956 : une tuberculose pleuro-pulmonaire gauche, traitée par thoracoplastie de huit côtes, à la suite de l'échec du traitement par les tuberculostatiques habituels : P.A.S., Streptomycine, Isoniazide, Cyclosérine. Il n'est pas fait mention, à cette époque, d'autre anomalie organique. L'intervention est suivie d'un séjour de trois ans au sanatorium de la Membrolle.

De 1959 à 1967, la tuberculose est considérée comme guérie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Progressivement une dyspnée d'effort modérée s'installe. Les premières manifestations cliniques de la maladie remontent au mois de février 1967, où apparaissent de petits oedèmes malléolaires, s'effaçant au repos, accompagnés d'arthralgies fugaces.

Fin mai 1967, ces oedèmes deviennent rapidement plus importants. Ils atteignent non seulement les membres inférieurs, mais remontent jusqu'à la ceinture pour s'étendre aux mains et à la face.

Le malade consulte alors son médecin qui découvre une protéinurie supérieure à 1g/litre.

Au mois de juin 1967 se produisent les premières hémoptysies, simples crachats striés de sang rouge, puis noirâtre, émis le matin, se fractionnant dans la journée. Au bout de huit jours tout rentre dans l'ordre.

Un cliché pulmonaire pratiqué le 20 juin attire l'attention, en montrant, en dehors des séquelles de la thoracoplastie, une volumineuse opacité floconneuse péri et sous-hilaire droite, qui n'existait pas sur un cliché du 3 février 1967, effectué au dispensaire anti-tuberculeux à titre de contrôle systématique.

La coexistence d'anomalies radiologiques et d'hémoptysies motive l'hospitalisation.

Première Hospitalisation du 23 juin 1967 au 2 août 1967

A - Examen général du Malade

On est en présence d'un malade dont l'état général est bien conservé, la température est à 37°, le pouls à 75, la tension artérielle à 17/10. Le malade n'est pas amaigri (poids 57 Kgs).

On note que la diurèse est à 2,500 l et que la vitesse de sédimentation est très accélérée : 125 à la 1ère heure, 148 à la 2ème heure.

B - Examen Pulmonaire

La symptomatologie pulmonaire est pauvre :

1° - quelques crachats hémoptoïques persistent ainsi

qu'une dyspnée d'effort modérée.

2° - l'examen du thorax n'apporte aucun renseignement.

3° - par contre, les examens complémentaires sont plus instructifs :

- . de nombreux examens de crachats montrent l'absence de bacilles acido-alcool-résistants, confirmée par culture sur Loewenstein.

- . la radiographie pulmonaire (fig. I) montre, du côté gauche les séquelles d'une thoracoplastie de huit côtes et, à droite, plusieurs cals volumineux sur l'arc antéro-externe des 3e, 4e et 5e côtes. Derrière ces anomalies pariétales, il est difficile d'apprécier l'état du poumon. On peut néanmoins affirmer l'existence d'une grosse opacité floconneuse péri et sous-hilaire droite avec peut-être une réticulation anormale du parenchyme des deux bases. Il existe, en outre, une cardiomégalie.

- . les tomographies confirment le caractère très diffus des images anormales, faites de travées épaisses, irrégulières, irradiant à partir du hile dans toutes les directions.

- . la bronchoscopie ne montre pas d'altération bronchique majeure. La morphologie de la trachée et des bronches droites est très près de la normale. Du côté gauche, l'aspect est normal jusqu'à l'orifice de Nelson compris. Au-delà, la bronche lobaire inférieure est aplatie et on ne peut atteindre les divisions terminales. Partout la muqueuse est inflammatoire, en particulier au niveau de la bronche lobaire inférieure gauche.

- . les épreuves fonctionnelles respiratoires sont nettement perturbées :

Spirométrie (30 juin 1967)

- $\dot{V}_T$: 0,57 l

- $\dot{V}$: 9,7 l

- CV : 1,57 l (théor. : 3,20 l)



Fig.1 - Radiographie pulmonaire. Infiltrat du
poumon droit à maximum péri-hilaire.

- VEMS : 1,35 l (théor. : 2,40 l)
- $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} \times 100 : 78$
- $\dot{V}$ max. : 50 l/mn (théor. : 72 l/mn)
- VR : 1,25 l
- $\frac{\text{VR}}{\text{CT}} \times 100 : 42$

Gaz du sang (tableau I)

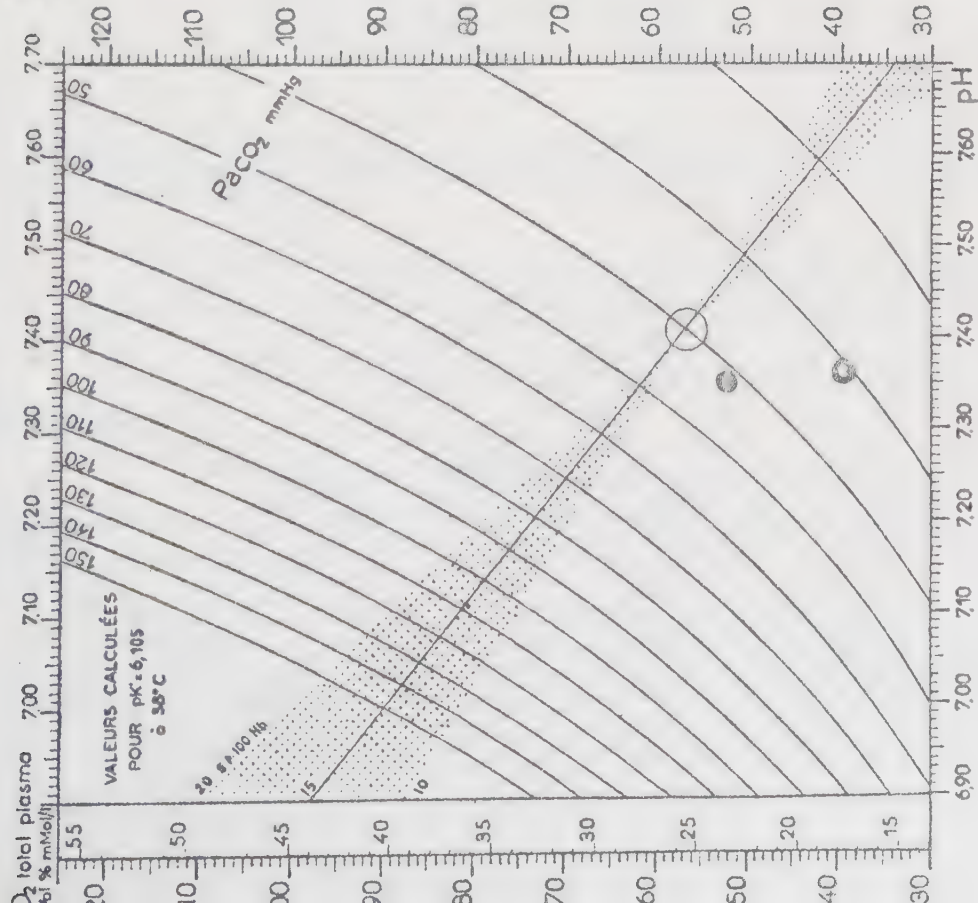
	(a) 20.7.1967	(b) 9.8.1967
Sa O2	64 %	98 %
pH	7,35	7,36
CO2 total (Vol %)	52	39
pa CO2 (mm Hg)	40	31

(a) en période hémoptoïque

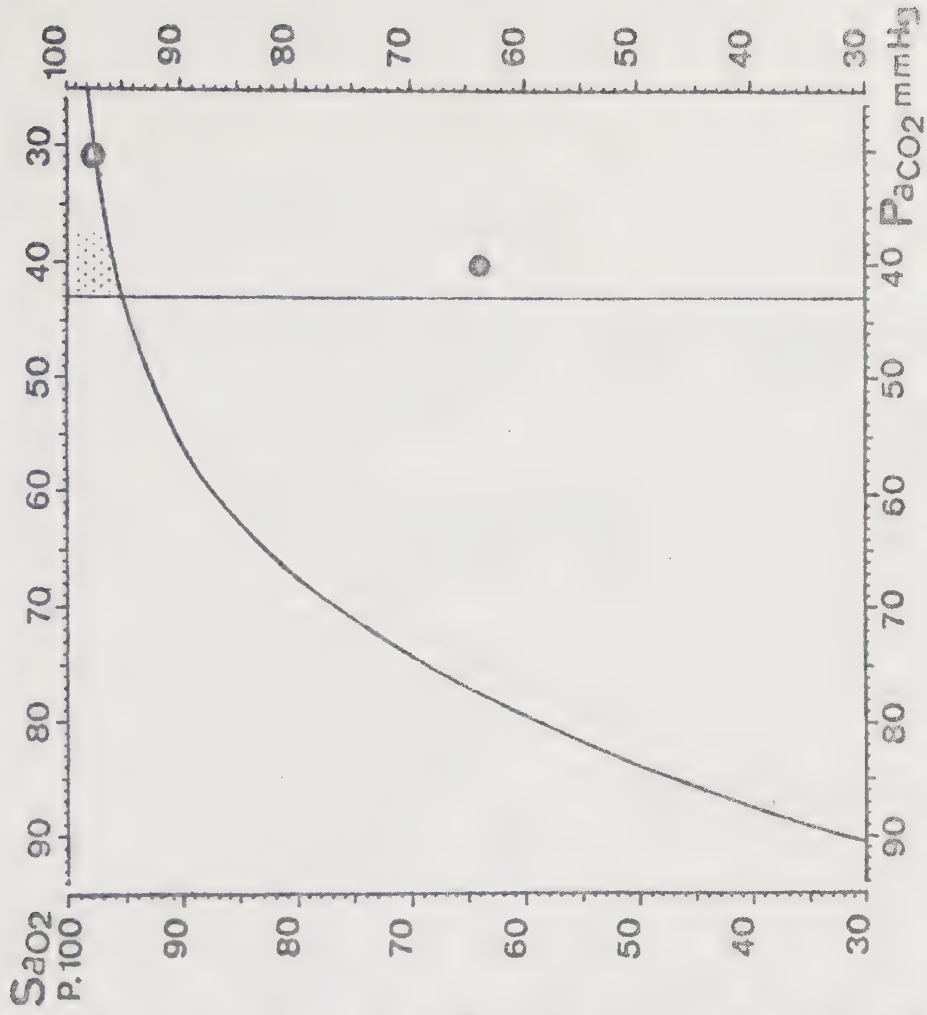
(b) en dehors des hémoptysies

Il s'agit donc d'un syndrome essentiellement restrictif, bien que l'élévation relative du volume résiduel évoque l'association avec un discret syndrome obstructif. L'étude des gaz du sang révèle en période hémoptoïque, une hypoxie avec normocapnie, accompagnée d'une acidose métabolique. Ces anomalies suggèrent l'existence du trouble de la distribution des gaz, encore qu'on ne puisse pas apprécier la valeur réelle de la Pa CO2, obtenue dans nos mesures par calcul à partir de l'équation d'Henderson Hasselbalch. Cette hypothèse est confirmée par la resaturation en période non hémoptoïque.

Equilibre acido-basique



Homogénéité de la ventilation alvéolaire



- En période hémoptoïque
- En dehors des hémoptysies

C - Examen Cardio-Vasculaire

Celui-ci montre que le retentissement hémodynamique de cette pneumopathie est modéré. Le rythme cardiaque est à 90, régulier, sans anomalie auscultatoire.

Sur l'électrocardiogramme :

- rythme sinusal à 85/mn
- PR : 0,12 sec
- QRS : 0,06 sec
- T : 0,32 sec
- P : 0,10 sec
- axe P : + 60°
- axe QRS : + 60°
- axe T : + 60°

Morphologie de P normale

Morphologie de QRS normale

Pas de trouble de la repolarisation.

D - Le reste de l'examen clinique révèle de très importantes modifications des téguments :

o aux membres inférieurs, la peau est le siège d'une infiltration dure, cartonnée avec dépilation et sécheresse.

o les deux mains et les avant-bras sont infiltrés et succulents.

Ces anomalies évoquent, soit une sclérodermie - mais les téguments de la face sont respectés - soit des séquelles trophiques d'oedèmes prolongés.

Enfin il n'y a ni adénopathie, ni hépto-splénomégalie.
L'examen neurologique est normal.

E - Examens biologiques

Les examens biologiques permettent de découvrir :

1° - une insuffisance rénale très sévère caractérisée
par :

- azotémie = 0,86 g/litre
- protéinurie = 4,30 g/24 H.
- hématurie microscopique = 680.000 hématies
- hyperkaliémie = 5,5 mEq sans autre modification électrolytique.
- clearance de la créatinine = 18 ml/mn
- élimination de la PSP = 4 % à 15'
19 % à 70'

L'examen cytobactériologique des urines est normal. On ne note pas d'atteinte streptococcique : les antistreptolysines sont à 50 U. TODD.

- Enfin l'urographie intra-veineuse pratiquée par la méthode de la perfusion montre un important déficit de l'excrétion. Sur les clichés pratiqués 30' et 35' après la perfusion, on obtient cependant une image de replétion pyélocalicielle qui ne révèle pas de déformation notable.

2° - une anémie

- hématies = 2.350.000/ mm³
- hémoglobine = 45 %
- Valeur globulaire = 0,95
- leucocytes = 9.000/mm³

Polynucléaires neutrophiles = 79,5 %

" éosinophiles = 1,5 %

Lymphocytes = 11,5 %

Monocytes = 7 %

Plasmocytes = 0,5 %

Cette anémie est normochrome et hyposidérémique : fer sérique 110 μ /100 ml, capacité latente 215 μ , capacité totale 325 μ coefficient de saturation 0,33. Il n'y a pas d'hémolyse : test de Coombs négatif, bilirubine indirecte 3 mg/l, réticulocytes = 0,65 % hématies.

Il n'y a pas d'anomalie de l'hématopoïèse,, comme en témoigne le myélogramme qui montre un frottis de densité et de formule normales.

On est donc en présence d'un tableau complexe associant :

- 1° - Une pneumopathie hémoptoïque caractérisée par une image réticulo-nodulaire et infiltrative diffuse, à prédominance péri-hilaire droite.
- 2° - Une néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale sévère.
- 3° - Une anémie normochrome hyposidérémique.
- 4° - Des manifestations cutanées et articulaires fugaces.

Cette association semble évocatrice d'une collagénose (sclérodermie ou péri-artérite noueuse), hypothèse démentie par différentes investigations :

. Il n'y a pas de cellules de Hargraves, et ceci à plusieurs reprises. L'arthri-test au latex est négatif ainsi que la réaction de Waaler Rose (titre d'agglutination 1/4).

. La biopsie cutanée, infirme le diagnostic de sclérodermie. "La peau comporte un épiderme assez mince sans para kératose

mais avec, sporadiquement quelques petits foyers de spongiose et même d'exocytose à polynucléaires. Le derme est plutôt scléreux, mais avec persistance d'éléments annexiels, follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares. Il existe une abondante vascularisation avec, parfois, autour des capillaires, de discrètes auréoles inflammatoires subaiguës. Ces caractères histologiques sont donc ceux, très généraux, d'une dermo-épidermite chronique, peut-être d'origine vasculaire". (Pr SIMARD).

. La biopsie musculaire n'apporte pas d'élément en faveur du diagnostic de péri-artérite noueuse. "Le parenchyme musculaire apparaît strictement normal, tant en ce qui concerne les fibres, qui ne montrent aucune image dégénérative, que l'interstitium où l'on ne note en particulier aucune inflammation et aucune altération vasculaire". (Pr SIMARD)

C'est alors seulement, en présence de l'association d'une pneumopathie hémoptoïque et d'une néphrite, qu'on évoque la possibilité d'un syndrome de Goodpasture. Et, dans cette optique, on pratique une biopsie rénale chirurgicale, le 7 août 1967 ; mais celle-ci n'apporte pas d'élément déterminant.

Ponction Biopsie du rein

"Des deux petits fragments remis, le plus volumineux ne concerne qu'un lambeau de médullaire, strictement normal. L'autre fragment, beaucoup plus petit et malheureusement très altéré, comporte deux glomérules à peu près lisibles. Ces structures présentent d'importantes lésions : le floculus est en effet complètement rétracté, réduit à une petite masse acidophile, peuplée de quelques cellules ; autour de ce floculus, et le solidarissant avec la capsule, il existe un épais croissant constitué de strates collagènes avec par-

fois quelques cellules épithéliales. L'interstitium n'est pas fibrosé, ni inflammatoire. Les tubes de différents calibres sont normaux, sans altération dégénérative.

Il faut noter enfin, l'absence de lésions vasculaires, comme on peut particulièrement s'en apercevoir sur une coloration au P.A.S.

Au total, il s'agit donc ici d'un aspect de glomérulopathie subaiguë, dont, évidemment, l'étiologie ne peut être précisée sur les données morphologiques. Il faut souligner que ces lésions glomérulaires sont très évolutives et qu'elles constituent très vraisemblablement une glomérulopathie de pronostic sévère" (Pr SIMARD)

F - Evolution

En l'absence des stigmates histologiques considérés comme caractéristiques de la néphrite du syndrome de Goodpasture, le malade ne reçoit pas de traitement à visée étiologique (ni corticoïdes, ni immuno-dépresseurs).

Il est donc placé sous régime pauvre en sel et en protides, et mis au repos strict. Il reçoit des transfusions de globules déplasmatisés.

A ce prix, l'état général reste satisfaisant : les oedèmes régressent comme en témoigne la perte de poids de 6 kgs, constatée au bout de six semaines d'hospitalisation. La diurèse se stabilise à 2 litres. La tension artérielle s'abaisse à 13/7.

La pneumopathie régresse de façon spectaculaire. Les hémoptysies cessent quelques jours après l'admission. Les radiographies pulmonaires successives montrent la disparition de l'opacité

floconneuse péri-hilaire droite. Par contre, un examen attentif du cliché de sortie montre la persistance d'un aspect réticulo-nodulaire très fin des deux champs.

Les signes biologiques de l'insuffisance rénale se sont par contre considérablement aggravés :

- urée sanguine = 1,52 g/l
- kaliémie = 6,8 mEq.

Persistance d'une hématurie à 330.000 h/mn. La clearance de la créatinine s'est encore abaissée, jusqu'à 15 ml/mn, pouvant laisser craindre une issue fatale à brève échéance.

Enfin, l'anémie a été totalement insensible aux transfusions, puisque le dernier chiffre est à 2.150.000.

Pour des raisons psychologiques on laisse rentrer le malade à son domicile le 12 août 1967, sans traitement particulier.

*

*

*

Deuxième hospitalisation du 9 septembre 1967 au 15 octobre 1967

Monsieur C..... revient à la suite de la réapparition des hémoptysies survenues quatre jours plus tôt, alors qu'il était resté jusque là en bon état général apparent. Tous les signes notés lors du premier séjour sont retrouvés avec une particulière gravité.

1° - La dyspnée est extrême, obligeant le malade à dormir assis. Les hémoptysies se répètent. L'examen des poumons ne révèle pas d'anomalie notable. Par contre une nouvelle radiographie pulmonaire, qui montre toujours une image réticulo-nodulaire discrète du champ gauche et du sommet droit, met en évidence maintenant une opacité floue de la base droite et un comblement des deux culs de sac costo-diaphragmatiques. L'examen cytologique des crachats indique la présence de nombreuses cellules sidérophages.

2° - Les oedèmes sont à nouveau très importants, infiltrant les téguments des quatre membres et des lombes, et provoquant une prise importante de poids (64 kgs contre 53 kgs à la sortie), malgré une diurèse aux alentours de deux litres.

3° - L'aggravation de l'insuffisance rénale se traduit par des signes biologiques très inquiétants :

- azotémie = 1 g/l
- kaliémie = 7,2 mEq/l
- clearance de la créatinine = 5 ml/mn
- hématurie = 410.000 hématies/mm³
- albuminurie = 3,80 g/24 h.

4° - Les signes cardio-vasculaires ne sont pas en rapport avec la gravité de l'état respiratoire et rénal. Le rythme est régulier à 90, sans bruit surajouté. La tension artérielle est à 16/11. L'électrocardiogramme n'est d'ailleurs pas modifié. L'examen du fond d'oeil montre des artères fines et sinueuses, un signe du croisement, sans hémorragie, mais avec quelques foyers exsudatifs.

5° - Il faut signaler que l'anémie s'est aggravée :

hématies : 2.000.000, hémoglobine : 43 %, valeur globulaire : 1,07, leucocytes : 6.000, polynucléaires neutrophiles :

81, polynucléaires éosinophiles : 1,5, polynucléaires basophiles : 0,5, lymphocytes : 13,5, monocytes : 3,5.

L'Evolution confirme l'impression péjorative, puisqu'après un mieux de quelques jours, obtenu par un régime de restriction protidique et liquidienne accompagné de l'administration de Kayexalate, la dyspnée s'aggrave rapidement, avec apparition de signes d'oedème pulmonaire.

Le 10 octobre, parallèlement à l'élévation de l'azotémie (1,96 g/l) et l'effondrement de la diurèse (500 ml/24 h) s'installe un état d'insuffisance respiratoire aiguë avec cyanose, sueurs et progressivement coma. Devant l'extrême gravité du tableau on a recours à la corticothérapie à dose massive (une injection IM de 4mg de Dexaméthasone toutes les 3 heures). L'effet en est spectaculaire puisque dans l'heure qui suit la première injection, la dyspnée diminue et la conscience réapparaît. Malheureusement les progrès de l'insuffisance rénale se poursuivent : azotémie = 2,40 g/l, diurèse inférieure à 200 cc/24 h.

et le 15 octobre, malgré la poursuite de la corticothérapie aux mêmes doses, le malade meurt dans un tableau d'asphyxie aiguë avec asystolie.

*

*

*

R E V U E G E N E R A L E

Nous avons relevé 90 cas de Syndrome de Goodpasture dans une revue personnelle de la littérature. STEIGER (106), en 1967, estime que le nombre des cas publiés s'élève à 170.

I - GENERALITES :

Il est maintenant possible de brosser un tableau précis du syndrome de Goodpasture.

A - SEXE (tableau II)

Il s'agit le plus souvent d'hommes. CROSNIER (26) relève 40 cas, atteignant 33 hommes et 7 femmes. Sur les 100 cas colligés par STEIGER (107), 75 concernent des hommes. Seul DUNCAN (32) publie 6 cas atteignant 3 hommes et 3 femmes.

Il est en outre intéressant de signaler que deux auteurs différents, SOMMERS (102) et BENOIT (10), obtiennent un même rapport : 9 hommes pour 1 femme.

B - AGE (tableau II)

La maladie touche de préférence l'adulte jeune. La plupart des sujets ont en effet moins de 30 ans, l'âge moyen

étant de 28 ans. On signale cependant le cas d'un malade de 16 ans (STANTON (104) et de 67 ans (Me CAUGHEY (71)). Toutefois, les malades du sexe féminin sont en moyenne plus âgées 60 ans, pour PARKIN (79), et HEPTINSTALL (50).

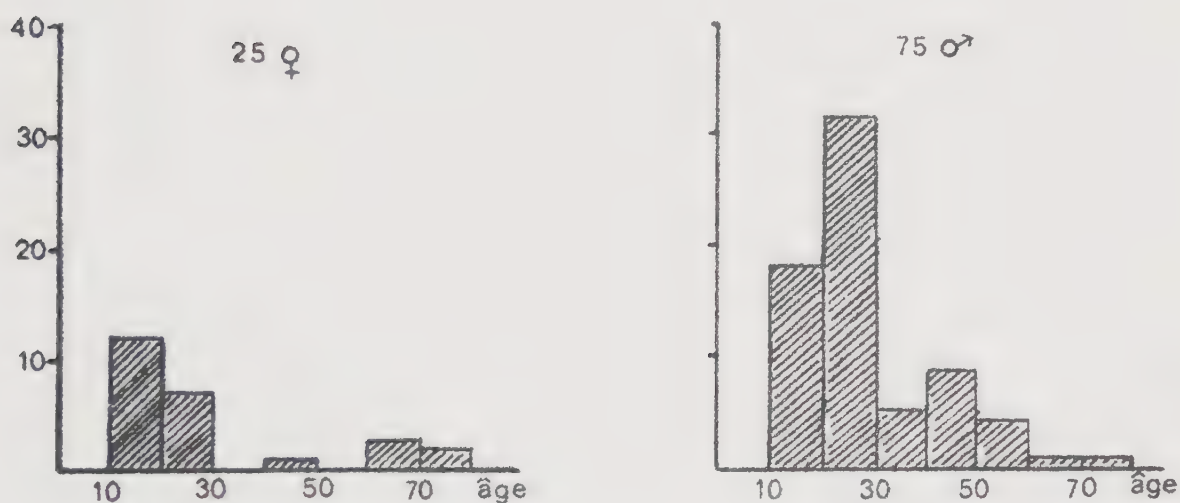


Tableau II : Fréquence d'apparition suivant l'âge et le sexe (100 cas)
D'après STEIGER (107)

C - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La dispersion des publications rend difficile l'interprétation de l'incidence climatique sur la maladie. Il semble cependant exister une prédominance nette dans les zones tempérées ou froides : Allemagne, états du nord des USA, Angleterre, Irlande, Norvège, moitié nord de la France.

D - ANTECEDENTS

Dans la plupart des observations, il n'est pas fait mention d'antécédents familiaux et personnels particuliers. Pourtant, une observation (STANTON et TANGE, cas 7 (104)) rapporte que le frère aîné du malade serait mort d'une maladie rénale, après avoir craché du sang et extériorisé des hémorragies intestinales. Un autre frère, 8 mois auparavant, aurait craché du sang. MADDOCK (68) a observé deux syndromes de Goodpasture, survenus à 3 ans d'intervalle chez deux cousins germains.

Il existe quelques observations où l'on trouve une tuberculose pulmonaire antérieure, comme dans le cas de notre malade (MAC GREGOR (72), CRUICKSHANK (28), BROCARD (15)). De façon exceptionnelle, on signale des antécédents d'asthme (SOERGEL (106)). De nombreux malades étudiés, présentent des antécédents d'affections virales, soit des voies respiratoires supérieures (BENOIT (10), WEISS (119)), soit intestinales, soit plus rarement pulmonaires. Les antécédents allergiques sont rares. BLOOM (12), signale le cas d'une malade de 19 ans, ayant présenté trois années auparavant des oedèmes et un urticaire. Un dernier malade avait été atteint dans les années précédentes d'infections génito-urinaires répétées, non étiquetées. Le malade de WEISS (119) avait présenté une protéinurie dans l'enfance. Il ne semble pas exister de facteur professionnel prédisposant. L'éventail des occupations des malades est très étendu : mineurs, cultivateurs, étudiants, ouvriers. Néanmoins, l'exposition aux vapeurs d'essence a été notée chez les 3 malades de SPRECAE (103). Le malade que nous avons personnellement

étudié exerçait la profession de mécanicien automobile. Le malade de WEISS (119) était exposé au trichloréthane.

II - DEBUT APPARENT DE LA MALADIE

Dans plus des 3/4 des cas, (STEIGER (107)) les signes pulmonaires précèdent ou semblent précéder l'atteinte rénale. Il s'agit dans tous les cas (49 sur 52 cas pour BENOIT (10)) d'hémoptysies. Dans les semaines ou dans les mois qui précèdent les premiers symptômes, il n'est pas rare que le malade se soit plaint de toux, d'une dyspnée modérée, de quelques crachats hémoptoïques, d'un épisode d'allure grippal. Il n'est pas exceptionnel que le malade se fasse hospitaliser au cours de cet épisode pulmonaire aigu, sans que l'on puisse faire la preuve de la nature virale, tuberculeuse ou bactérienne de cette pneumopathie (CROSNIER (26), MAC GREGOR (72), LUNDBERG (68)).

Dans 10 % des cas environ, les premiers signes sont rénaux, marqués surtout par des hématuries. Notre observation personnelle, comme celle de BRUCARD (15), est exceptionnelle par son début atypique, caractérisé par des oedèmes avec arthralgies. Une observation de CROSNIER (cas 1 (26)) se révèle à l'occasion d'un dosage d'urée justifié par l'apparition d'une asthénie.

En réalité, il nous semble que les signes rénaux et pulmonaires sont associés, mais que l'hémoptysie et la dyspnée,

symptômes spectaculaires, font négliger les symptômes urinaires moins visibles. La schématisation en deux phases, la première pulmonaire, la deuxième rénale, proposée par certains, ne nous semble pas reposer sur des notions physio-pathologiques précises, mais sur des impressions séméiologiques.

III - SYNDROME PULMONAIRE

A - SYMPTOMES FONCTIONNELS (tableau III)

. Les hémoptysies sont présentes dans 98 % des cas (BENOIT (10)). C'est le signe le plus précoce. Dans trois cas (ob. citées par BENOIT (10)), l'hémoptysie ne s'est pas extériorisée, mais des hématémèses se sont produites. Le cas n° 7 des observations de BENOIT, n'a jamais présenté d'hémorragie d'aucune sorte. L'importance des hémoptysies est très variable, allant de simples crachats striés de sang à l'hémorragie massive pouvant conduire à la mort. Ces hémoptysies sont généralement récidivantes.

. La dyspnée est souvent importante et représente un des signes majeurs. Elle est généralement plus sévère en période d'hémoptysie et est alors difficilement supportée par le malade. Parfois, elle est modérée, existant depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois, et seulement révélée par l'interrogatoire.

. La toux accompagne habituellement la dyspnée et les hémoptysies et n'a pas de caractère particulier.

TABLEAU III

Symptômes et signes dans 52 cas (d'après BENOIT).

	Nombre	%
Symptômes		
Hémoptysie	51	98
Hémoptysie (Symptôme initial)	49	94
Dyspnée d'effort	36	69
Toux	21	40
Fatigue	20	38
Infection des voies aériennes sup..	10	19
Nausées, vomissements	10	19
Frissons, fièvre, sueurs	8	15
Amaigrissement	7	13
Douleur thoracique	5	10
Hématurie macroscopique	5	10
Hématémèse	2	4
Signes		
Pâleur	37/41	90
Râles	27/49	55
HTA	2	4
Oedèmes initiaux	3	6
" terminaux	12	23
Anomalies du fond d'oeil	2	4
Eruption cutanée	4	8
Splénomégalie	1	2

1. 1. 1.

2. 2. 2.

3. 3. 3.

4. 4. 4.

5. 5. 5.

6. 6. 6.

7. 7. 7.

8. 8. 8.

9. 9. 9.

10. 10. 10.

11. 11. 11.

12. 12. 12.

13. 13. 13.

14. 14. 14.

15. 15. 15.

16. 16. 16.

17. 17. 17.

18. 18. 18.

19. 19. 19.

20. 20. 20.

. On signale de plus des douleurs rétrosternales, ou des bases thoraciques, sans liaison avec l'effort.

B - SIGNES PHYSIQUES

L'examen physique est en général pauvre. Il est possible de trouver quelques râles des bases.

L'examen de crachats se révèle particulièrement utile. On ne trouve jamais de bacilles acido-alcoolo résistant à la culture sur Loewenstein.

En revanche la présence en grande quantité, dans le produit d'expectoration ou de tubage, de cellules sidérophages est caractéristique des hémorragies intra-alvéolaires, même si l'examen n'est pas contemporain de l'hémoptysie (RUSBY (28), CANFIELD (18), ELDER (34), SYBERS (112), BENOIT (10)).

C - SIGNES RADIOLOGIQUES

1° - Signes fondamentaux :

On observe trois types d'images

. des images miliaires ou réticulo-nodulaires, localisées ou diffuses, uni ou bilatérales, à prédominance péri-hilaire.

. des opacités floconneuses d'étendue et de densité variables, sans localisation précise.

. rarement des opacités denses, d'allure pneumonique (PARKIN (79)).

Parfois la radiographie pulmonaire est normale (MORIN (75), PARKIN (79)).

C'est en période hémoptoïque que ces images ont leur intensité maximum. Elles ont le même aspect que celui des hémosidéroses pulmonaires idiopathiques. Elles disparaissent quelques jours après l'arrêt des hémoptysies. Il subsiste alors un fin dessin réticulaire ou granité (SYBERS (113), BENOIT (10), HAMBURGER (46)).

2° - Signes associés

On peut observer un épanchement pleural uni ou bilatéral (SKELLY (97), obs. personnelle), certainement en rapport avec le syndrome d'insuffisance rénale. La cardiomégalie signalée par la plupart des auteurs est considérée comme caractéristique.

D - ÉPREUVES FONCTIONNELLES (Tableau IV)

Le retentissement de la maladie sur les fonctions respiratoires n'a été qu'exceptionnellement étudié. Dans la plupart des cas, les auteurs ne publient pas les chiffres obtenus mais des pourcentages par rapport à la normale.

ELDER (34) trouve des épreuves fonctionnelles respiratoires normales dans deux cas. Dans un autre cas, la capacité vitale est discrètement abaissée, avec un volume résiduel normal. Il apparaît une hyperventilation au cours de l'effort à l'air ambiant, mais non au cours de l'effort en atmosphère enrichie en oxygène. La diffusion du CO en apnée est limitée.

TABLEAU IV SYNDROME FONCTIONNEL RESPIRATOIRE

		SPIROMETRIE						HEMATOSE					
N°	Sex	VEMS	VEMS CV	VR	VR CT	DCO	VA	Repos			Effort		
								Se O2	PaO2	pH	Se O2	PaO2	pH
ELDER 1	N												
2	Y			N		lin. inf. norm.							
BATES	-30 %				+30 %	-50 %							
BENOIT n° IV	N				+30 %			96 %					
n° V	N												
n° IX	N												
RANDALL	-70 %	N	N	-70 %		lin. inf. norm.		94 %	67 mmHg	7,46			
Mc CALL	Y	N					N				Y		
WEISS	Y	N					Y				Y		
BOTTING	Y						Y						
Obs. pers.	-45 %	-50%	78		+48 %			64 %	7,35		40		
								98 %	7,36		31		

"hyperventilation"

Trois des malades de BENOIT (10) ont une capacité vitale normale. Leur saturation oxyhémoglobinée est respectivement de 94 % et de 96 %. Un seul de ses malades avait un volume résiduel augmenté.

RANDALL (84), note que la capacité totale, la capacité vitale, et le volume résiduel sont réduits de 70 % par rapport à la normale, sans qu'il y ait de syndrome obstructif.

Enfin, WEISS (118) a étudié 1 cas avec beaucoup de soin avant biopsie pulmonaire chirurgicale, et a constaté :

- 1° Un syndrome restrictif pur,
- 2° Des anomalies de la distribution des gaz,
- 3° Une hyperventilation au repos et à l'effort avec élévation de la PaO_2 et abaissement de la $PaCO_2$.
- 4° Une élévation du gradient alvéolo-artériel de $1'02$
- 5° Un abaissement du taux de transfert du CO
- 6° Une désaturation au repos s'aggravant nettement à l'effort.

Ces données confirment les chiffres observés par BATES (7). Le malade de Mc CALL (70) ne présentait aucune anomalie de la fonction respiratoire.

Au total, la synthèse de ces documents permet de penser qu'il y a :

- 1° Un syndrome restrictif, dont l'origine anatomique est évidente, puisqu'on sait l'étendue, souvent majeure des zones des hémorragies intra-alvéolaires (voir ch. Anat. Path.).

2° Des troubles de l'hématose qui peuvent relever de deux mécanismes possibles :

- . Existence d'un effet shunt droit-gauche, dans des territoires perfusés et non ventilés. En effet, on sait qu'il n'y a pas d'anomalie vasculaire anatomique dans les zones d'alvéolite, bien qu'il n'y ait jamais eu d'étude de la circulation pulmonaire, dans le syndrome de Goodpasture. Cependant, FREOUR (39) dans un cas d'hémosidérose pulmonaire n'a pas observé d'anomalie de la scintigraphie pulmonaire aux macro-agrégats d'albumine marquée à l'I131. Notre observation nous semble particulièrement démonstrative à cet égard. La disparition des hémoptysies, accompagnée du nettoyage des images radiologiques, coïncide avec le retour à un chiffre normal de la SaO₂, de 64 % à 98 %, sans aucune thérapeutique, notamment sans oxygénothérapie.

- . Existence d'un "bloc alvéolo-capillaire". Cette hypothèse est dans une certaine mesure, étayée par les résultats de la mesure de la diffusion du CO, qui est, soit abaissée, soit à la limite inférieure de la normale (mais les difficultés d'interprétation de cette méthode ne permettent pas d'en tirer des conclusions formelles). La désaturation à l'effort, observée par WEISS (119) est un argument intéressant mais isolé, (le même auteur accorde toutefois une grande importance à l'effet shunt). Enfin un certain degré de fibrose interstitielle est fréquemment retrouvé à l'examen anatomo-pathologique, mais localisée aux zones d'alvéolite hémorragique, à des degrés très variables suivant les observations.

IV - SYNDROME RENAL

A - SIGNES FONCTIONNELS

. Les oedèmes. On a vu l'extrême rareté des signes cliniques d'insuffisance rénale au début de la maladie, en particulier des oedèmes. Par contre, ceux-ci se développent au fur et à mesure de l'évolution et demeurent pratiquement constants à la phase terminale. Ils se localisent aux membres supérieurs et inférieurs, à la région lombaire. Leur importance est variable et ils ne sont pas douloureux (BROCARD (15), obst. pers., CROSNIER (26), BLOOM (12)). Ils peuvent parfois atteindre la face (cas 1 de BLOOM (12)).

B - SIGNES PHYSIQUES

L'absence d'hypertension artérielle est habituelle et fait partie du tableau clinique classique. Elle est, en effet, dans les limites de la normale, dans la quasi totalité des cas, tout au moins au moment où le diagnostic est porté. Ce dernier point explique vraisemblablement quelques cas discordants. RUSBY (89) a observé une hypertension à 18/11 en phase terminale, chez un sujet de 20 ans, après 8 mois d'évolution. STANTON (104) signale une HTA à 19,5/9 chez un malade de 18 ans, après 6 mois d'évolution et HEPTINSTALL (50), une HTA à 18/11 chez un malade de 41 ans, après une évolution de 5 mois.

Par ailleurs, chez les malades de plus de 40 ans, l'hypertension artérielle est plus couramment observée

(HAMBURGER (46), PARKIN (79), CRUICKSHANK (28)). Quel que soit l'âge du malade la tension artérielle s'élève toujours au cours de l'évolution de la maladie, pour atteindre des chiffres importants à la phase pré-terminale, sauf quand l'évolution est foudroyante.

C - TESTS FONCTIONNELS RENaux

1^o Syndrome urinaire

. La protéinurie est constante et précoce, et relevée par tous les auteurs. Elle est généralement modérée, très variable suivant les cas, oscillant de 4 g à 14 g/24 h. Dans les cas extrêmes on a pu parler de syndrome néphrotique (JOHNSON (55), BLOOM (12)).

. L'hématurie est constante. Elle est parfois macroscopique et devient alors un signe révélateur. Le plus souvent microscopique, elle est retrouvée chaque fois qu'on la recherche.

. Une pyurie est moins communément observée ; on signale la présence de cylindres granuleux dans un peu plus de la moitié des cas. Les clearances - en particulier la clearance de la créatinine - sont toujours basses, proportionnelles à la gravité de l'insuffisance rénale.

2^o Syndrome sanguin

Il existe toujours, évoluant par poussées, une hyperazotémie qui s'accroît au cours de l'évolution.

D - L'INSUFFISANCE RENALE

Elle évolue par poussées. C'est la justification de l'épuration extra-rénale pratiquée par certains auteurs (voir traitement). Exceptionnellement, une insuffisance rénale aiguë révèle la maladie (Mc CAUGHEY (71)).

V - SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

A l'auscultation, on ne trouve ni souffle, ni frottement, ni trouble du rythme, parfois une tachycardie probablement en rapport avec l'anémie (STEINER (109)). L'examen électrique est normal. La cardiomégalie constatée sur la radiographie pulmonaire et à l'examen nécropsique est un signe constant. Elle est d'autant plus remarquable qu'elle existe chez des malades jeunes, non hypertendus et indemnes de péricardite.

Contrairement à l'opinion couramment admise (RUEFF (87), BENOIT (10)) des altérations du fond d'oeil sont observées. Il s'agit d'hémorragies en flammèches, d'exsudats, d'oedèmes de la papille chez des sujets jeunes, malgré l'absence d'hypertension artérielle (BLOOM (12), SALTZMAN (91), CRUICKSHANK (28)). MORIN (75)) signale l'existence d'une épiscclérite et de nodules dysoriques.

VI - SIGNES HEMATOLOGIQUES

Ils ont été particulièrement étudiés.

• Il existe toujours une anémie. Elle s'aggrave à l'occasion des accidents pulmonaires aigus. Elle est en général

modérée, autour de 3.000.000 hématies/mm³, pouvant atteindre le chiffre de 2.000.000 hématies/mm³ au cours des poussées. C'est une anémie normochrome et normocytaire, tout au moins au début de la maladie (Mac GREGOR (72) CRUICKSHANK (28), SKELLY (97), BENOIT (10)). Plus tardivement, elle peut devenir hypochrome et microcytaire (LEXOW (66), PARKIN (79); SALTZMAN (91)).

- La leucocytose varie entre 5.000 G.B./mm³ et 25.000 G.B./mm³, avec parfois une augmentation des polynucléaires neutrophiles. Une éosinophilie discrète est relevée dans de nombreux cas. Elle peut atteindre 3 % (GLANZMANN) et même 7 %.

- Le taux des plaquettes est normal, ainsi que le bilan de la coagulation (temps de saignement - temps de coagulation - taux de prothrombine - thromboélastogramme).

- Le myélogramme est normal.

- Il n'y a aucun signe d'hémolyse: le test de Coombs est négatif dans la plupart des cas. Le taux de la bilirubine libre est normal. Le chiffre des réticulocytes est dans les limites habituelles, parfois modérément augmenté (LEXOW (66), CRUICKSHANK (28), CANFIELD (18)).

Etude Isotopique

- La durée de vie des hématies marquées au Cr⁵¹ et au Fe⁵⁹ est normale pour CANFIELD (18), diminuée de moitié dans un cas pour BENOIT (10). Cet auteur, en pratiquant un comptage externe de la radio-activité de tout l'organisme, a pu évaluer que plus de 1,850 l de sang marqué, était retenu dans les poumons et ceci pendant les 37 jours d'observation. Il a noté

également que la fixation et la destruction splénique étaient minimales. On peut en rapprocher la constatation par FREOUR (39), dans un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, d'un raccourcissement de moitié de la survie des hématies, et d'une séquestration splénique nette.

. Le taux du fer sérique est généralement normal, parfois diminué (cas IX de BENOIT (10), LEXOW (66)). L'étude isotopique du métabolisme du fer a mis en évidence une fixation anormale dans les poumons, avec une radio-activité au niveau du thorax, augmenté de 25 % (ELDER (34), SOERGEL (95)).

L'anémie pourrait être ainsi expliquée par deux mécanismes :

1° - Le fer est stocké dans les poumons et ne peut plus être utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine. Il apparaît sous forme d'hémosidérine dans les alvéoles pulmonaires et représente un des éléments de la fibrose pulmonaire secondaire. C'est une anémie par déperdition, dont l'importance apparente (hémoptysies) n'a aucun rapport avec la quantité de sang extravasé dans le tissu pulmonaire.

2° - On connaît le rôle de l'insuffisance rénale dans la genèse de l'anémie.

VII - EXAMENS BIOLOGIQUES DIVERS

Il est fait mention dans la littérature de nombreuses recherches biologiques qui n'apportent aucun élément complémentaire :

. Les chiffres des électrolytes sériques sont normaux, sauf en fin d'évolution, quand s'installe l'hyperkaliémie.

. Le bilan hépatique est normal, dans les cas où il a été fait, ainsi que l'étude électrophorétique des protéines sériques.

. Diverses recherches immunologiques restent constamment négatives. Le taux des anti-streptolysines est normal. La recherche des cellules L.E. est toujours restée négative, ainsi que la biopsie musculaire et cutanée (STANTON (104), LEXOW (66), Mc GREGOR (72), SALTZMANN (91), BENOIT (10), CANFIELD (18) obs. personnelle).

. Les multiples tentatives de mise en évidence de contamination virale ont toujours été décevantes (BENOIT (10)).

VIII - SIGNES ABDOMINAUX

Dans 19 % des cas, des nausées, des vomissements apparaissent au début de la maladie, ainsi que des douleurs abdominales intenses, souvent péri-ombilicales, parfois accompagnées d'une hépatomégalie (MORIN (75)). La splénomégalie est signalée dans 2 % des cas.

IX - MANIFESTATIONS CUTANÉES ET ARTICULAIRES

Des signes cutanés très divers ont été signalés au tout début de la maladie : un prurit intense, un urticaire (BLOOM (12)), des pétéchies à la face externe des grosses articulations,

des placards érythémateux au voisinage du cou de pied (BROCARD (15)), des éléments nodulaires rouges enchassés dans le derme au niveau des coudes (MORIN (75)), des vésicules. Ces lésions sont très fugaces et disparaissent spontanément. L'histologie est sans spécificité, de type inflammatoire banal.

Les signes cutanés s'accompagnent souvent d'arthralgies et de gonflement des grosses articulations. Ces manifestations articulaires peuvent apparaître seules et être alors très passagères. Le rapport entre la maladie et ces signes articulaires et cutanés n'a pas été clairement établi.

X - EVOLUTION

Une des caractéristiques essentielles de la maladie de Goodpasture réside dans la gravité et la rapidité de son évolution. Sur les 100 malades, dont les observations ont été analysés par STEINER (107), 10 étaient encore vivants au moment de la publication (8 hommes, 2 femmes). La survie moyenne des 90 autres atteint 11 mois. 36 de ces malades sont morts de complications pulmonaires après 8 mois de maladie en moyenne, les 54 autres ayant succombé à une insuffisance rénale après 13 mois d'évolution de la maladie.

Cette statistique plus récente et plus vaste corrige les données antérieures de FREEMAN (38) (survie moyenne de 6 mois) et de BENOIT (10) (survie moyenne de 15 semaines). Par contre, BENOIT (10) note, de la même façon, que la mort survient

à peu près aussi souvent par insuffisance rénale (23 cas) que par insuffisance respiratoire (27 cas). La survie est un peu plus prolongée pour le groupe des rénaux (24 semaines) que pour celui des pulmonaires (10 semaines). Notre récapitulation nous conduit à des résultats absolument superposables. Toutefois l'extrême difficulté que l'on éprouve à préciser le début réel de la maladie ne permet pas d'accueillir ces études sans réserves.

En effet, tenant compte des antécédents respiratoires récents souvent négligés, on obtient une moyenne d'évolution de 6 mois, avec des extrêmes de 4 semaines et de 2 ans. Quoiqu'il en soit, la conjonction des signes pulmonaires et rénaux est un élément de très mauvais pronostic. Nous n'avons pas évalué dans cette étude les effets éventuels des thérapeutiques qui seront envisagées plus loin. Bornons nous à signaler dès maintenant que la durée moyenne de la survie après corticothérapie n'augmente pas de façon sensible (24 semaines au lieu de 15 pour BENOIT (10)). Celle-ci doit être appréciée en fonction de l'existence de quelques survies prolongées : depuis quelques années plusieurs auteurs (RUSBY (89) ont attiré l'attention sur des cas d'évolution lente, FREEMAN (38) en a publié 16 cas. Il semble que si la survie dépasse 6 mois, on puisse espérer une évolution beaucoup plus lente. En outre, un certain nombre de succès récents obtenus par dialyse, ou même transplantation rénale, semble autoriser quelques espoirs.

*

* *

CHAPITRE II

ETUDE ANATOMIQUE

O B S E R V A T I O N

ETUDE ANATOLO-PATHOLOGIQUE DES REINS (Pr SIMARD)

A - Examen macroscopique

Les deux reins sont de petite taille, mesurant environ 9 à 10 centimètres de haut. Sur la coupe frontale, leur aspect est identique : la médullaire est normale, mais la corticale paraît nettement amincie et surtout très dense d'aspect scléreux. Aucun kyste n'est visible.

B - Examen microscopique

Les multiples prélèvements effectués aux dépens des deux parenchymes rénaux montrent des lésions analogues et diffuses. Les coupes ont été colorées par l'hématoxyline-érythrosine, le trichrome de Masson, le P.A.S. et par l'imprégnation de Vilder pour la réticuline.

. La corticale, nettement amincie, est le siège d'une sclérose interstitielle absolument diffuse, d'intensité uniforme, peuplée de fibroblastes auxquels se mêlent parfois quelques rares lymphocytes.

1° - Les tubes contournés proximaux et distaux sont pratiquement tous dilatés et contiennent assez fréquemment de volumineux cylindres hyalins ; leur revêtement n'est cependant pas altéré, leur cytoplasme non vacuolé, et leur noyau toujours bien colorable.

2° - Les glomérules sont le siège de lésions polymorphes :

- Quelques-uns apparaissent strictement normaux. Il existe toutefois à leur niveau un certain degré d'épaississement de la capsule de Bowman .

- D'autres glomérules, beaucoup plus nombreux, sont presque totalement hyalinisés, réduits à l'état de pastilles scléreuses adhérant à la capsule, avec simplement persistance, en leur sein, de quelques rares cellules.

- Mais la majorité des glomérules présente des lésions un peu moins évoluées de scléro-hyalinose parfois parcellaire, plus souvent totale, avec fréquemment une hyperplasie épithéliale capsulaire formant des croissants et entraînant des synéchies plus ou moins marquées, souvent très importantes. Il existe également de nombreuses images de croissants collagénisés, de type centripète. (fig II)

Au total, on note, au niveau du parenchyme rénal, des altérations glomérulaires scléro-hyalines involutives, d'intensité considérable, très sclérogènes, atteignant le plus souvent la tota.

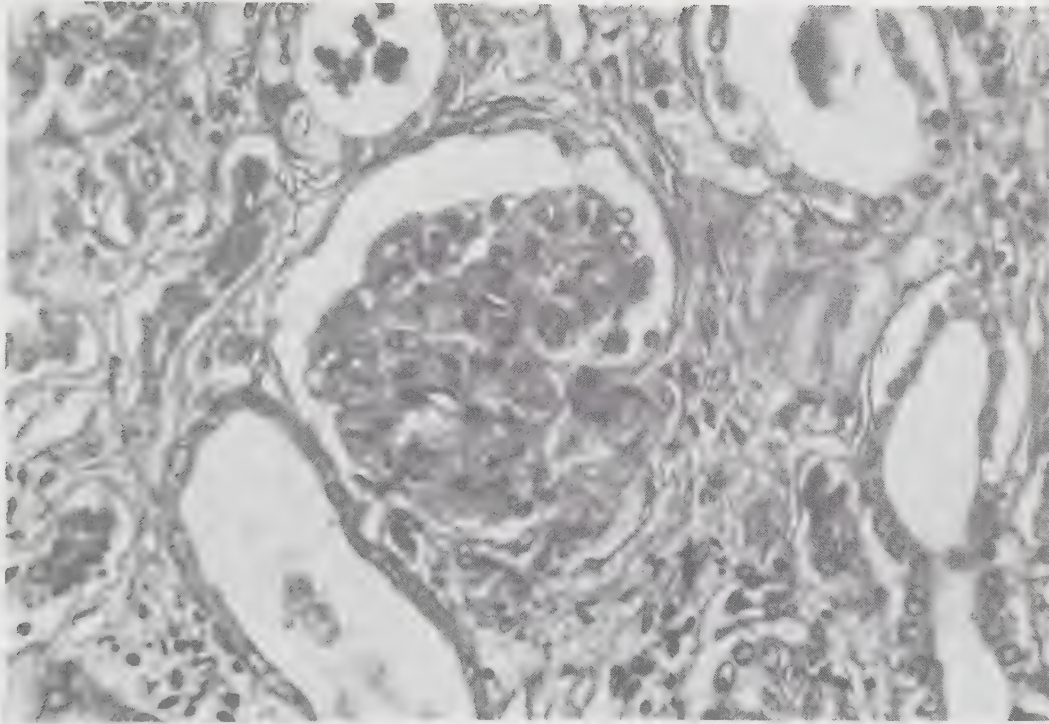


Fig.2 - REIN - Glomérulite segmentaire.
Hyalinisation partielle du floculus.
Elargissement de l'espace de Bowman.

lité de la touffe floculaire, mais revêtant, dans quelques éléments, un caractère segmentaire. Enfin, on ne trouve pas de phénomène de nécrose fibrinoïde.

3° - Les vaisseaux juxta-glomérulaires sont normaux, assez mal visibles, sans signe d'artériolo-sclérose. Les vaisseaux inter-lobulaires ne sont le siège que d'un épaissement pariétal très discret.

4° - La médullaire apparaît normale, peut-être un peu scléreuse. Les voies excrétrices ne sont pas inflammatoires.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES POUMONS

A - Examen macroscopique

Les deux poumons ont été injectés au formol par voie bronchique et étudiés sur des coupes frontales : le parenchyme est d'aspect identique des deux côtés. Il apparaît densifié d'une façon diffuse, mais relativement modeste, avec une certaine accentuation de la lobulation, sans aucun épaissement des cloisons interlobulaires ni des adventices broncho-vasculaires. Ces deux parenchymes sont de teinte uniformément jaunâtre, tirant sur le brun ou sur le rouille. L'imprégnation anthracosique est moyenne. A gauche, le segment apical du culmen comporte un foyer caséeux arrondi d'environ 2,5 centimètres de diamètre. Il faut enfin noter la présence, au niveau

des pédicules bronchiques, de quelques ganglions hypertrophiés d'aspect scléro-anthracosique.

B - Examen microscopique

Les lésions sont diffuses, analogues à elles-mêmes, quelle que soit la localisation du prélèvement. Les coupes ont été étudiées par les mêmes colorations que celles appliquées au rein, avec, en outre, une imprégnation des fibres élastiques par la méthode de Gomori, contre-colorée selon Halmi.

. Les cloisons inter-lobulaires sont souvent légèrement épaissies, d'aspect congestif et oedémateux. Les parois alvéolaires sont, dans certains champs, d'épaisseur strictement normale et il existe même parfois, surtout dans la zone sous-pleurale, des ruptures sporadiques créant un état emphysémateux discret. Ailleurs, l'épaisseur pariétale est légèrement accentuée et les colorations spécifiques montrent un fin chevelu réticulinique et élastique à peine hypertrophié par rapport à l'état normal. Quelle que soit leur épaisseur, les septa inter-alvéolaires sont sillonnés par de nombreux capillaires dilatés, qui forment parfois comme de petites hernies à la face interne de l'alvéole. Les lumières alvéolaires elles-mêmes sont parfois libres d'exsudat et de cellules. Le plus souvent, elles sont le siège d'un oedème, dans lequel flottent de volumineux amas de macrophages chargés d'hemosidérine, prenant le Perl's. (fig. III).

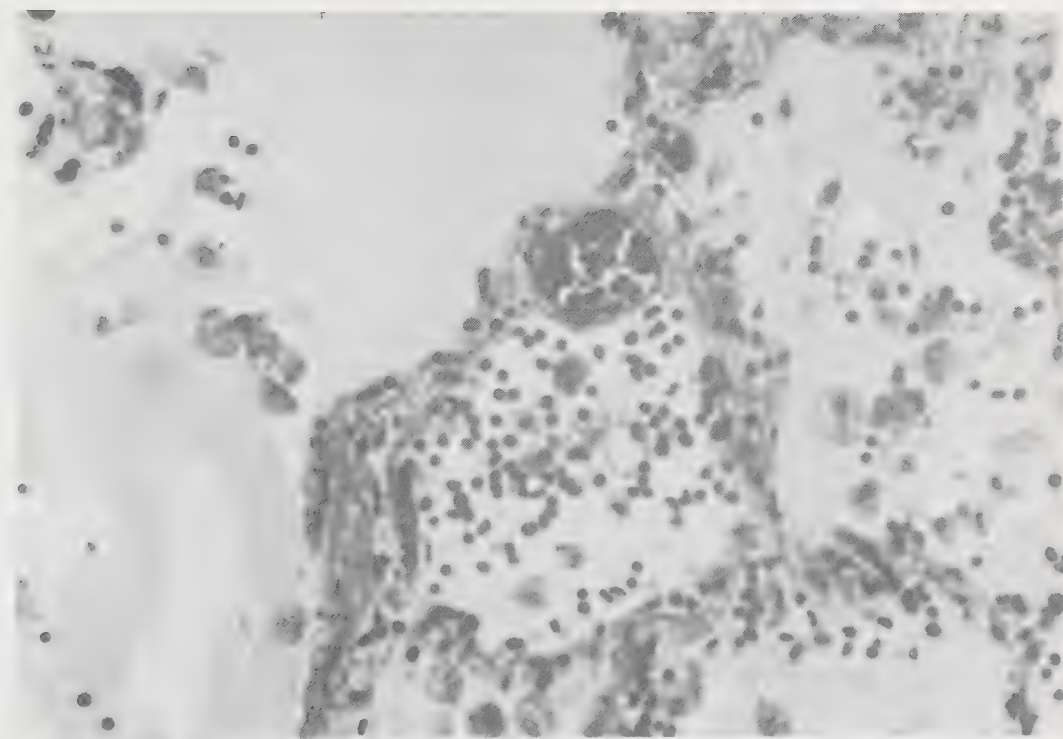


Fig.3 - POUMON - Cloisons alvéolaires épaisses et congestives. Capillaire saillant dans la lumière. Présence d'hématies et de macrophages dans les alvéoles.

. Dans d'autres champs, il existe de larges zones, en général assez bien limitées, d'alvéolite franchement hémorragique récente, mais avec néanmoins un mélange endo-alvéolaire d'hématies et de sidérophages. C'est ici que l'épaississement des septa alvéolaires semble le plus important, sans que l'on puisse établir à cet égard une schématisation précise.

. Les vaisseaux artériels sont normaux, en ce qui concerne leur structure pariétale, mais ils sont en général congestifs.

. Les bronches sont normales, mais contiennent souvent dans leur lumière des hématies et des macrophages chargés de pigment hemosidérinique.

. La plèvre est normale sans aucun exsudat.

. Le foyer caséux du lobe supérieur gauche correspond à une lésion fibro-caséuse ancienne, non calcifiée.

. Quant aux ganglions hilaires, ils sont le siège de multiples nodules scléro-hyalins à centre parfois nécrosé caséux, avec fréquemment, une assez importante imprégnation anthracosique secondaire.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES

A - Le Foie

Il est hypertrophié (1,680 kg) très discrètement jaunâtre à la coupe. Il ne comporte aucun remaniement structural cirrhotique ;

les sinusoides sont uniformément dilatés et congestifs, sans inondation sanguine centro-labulaire. Les hépatocytes sont assez fréquemment le siège d'altérations stéatosiques micro-vésiculaires, sans électivité topographique.

B - Le coeur

Il pèse 380 grammes. Le ventricule gauche est à la fois hypertrophié et assez nettement dilaté. Le myocarde montre des inégalités nucléaires assez fréquentes. Il n'existe aucune fibrose myocardique, notamment sous-endocardique.

C - Il n'existe pas de lésion vasculaire, ni splénique.

*

*

*

R E V U E G E N E R A L E

L'anatomo-Pathologie du Syndrome de Goodpasture a été particulièrement bien étudiée. Il est possible d'en dresser un tableau précis.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES REINS

Les descriptions histologiques varient avec le stade évolutif de la néphrite. Cette constatation est confirmée par de nombreux auteurs, qui ont pu préciser le caractère séquentiel des lésions grâce aux ponctions biopsies itératives. (BENOIT (10), CAULET (20), CROSNIER (27), RUSBY (89), LEHMAN (64)).

A - Examen macroscopique

L'aspect des reins est variable suivant la rapidité de l'évolution de la néphrite. Lorsque l'évolution est brève, les reins sont modérément augmentés de volume (350 à 500 g). La corticale est amincie et couverte d'un piqueté hémorragique. Si l'évolution est plus longue les reins sont atrophiés et la capsule est très adhérente (obs. pers.).

B - Examen en Microscopie Optique

Les lésions sont essentiellement glomérulaires. Si certains glomérules sont intacts, d'autres sont particulièrement atteints et prennent un aspect en pain à cacheter. La plupart présente des lésions plus ou moins étendues du floculus.

. C'est au stade le plus précoce qu'on observe la lésion caractéristique qu'est la nécrose segmentaire du floculus. Cette nécrose est le plus souvent éosinophile et rétractile, évoquant pour la plupart des auteurs une nécrose fibrinoïde. Il s'y associe une prolifération épithéliale dans le lobule affecté, puis dans toute la touffe floculaire. Elle peut ébaucher quelquefois des images en croissant (CAULET (20), BENOIT (10), obs. pers.). Les cellules épithéliales sont turgescentes, avec des noyaux augmentés de volume et intensément colorés. Le cytoplasme est basophile. Il peut exister à un degré plus ou moins important une prolifération de cellules endothéliales (STANTON (104), Mc GREGOR (72)).

. A un stade plus tardif, le processus lésionnel s'amplifie. Un ou plusieurs lobules de certains glomérules sont oblitérés par une sclérose hyaline avec souvent adhérence du floculus à la capsule de Bowman. La prolifération des cellules épithéliales s'intensifie et des infiltrats inflammatoires interstitiels apparaissent, surtout autour des glomérules. Ils sont à prédominance lymphocytaire, mais quelquefois

neutrophile ou éosinophile (BENOIT (10)). La coloration par le P.A.S. met en évidence un épaissement de la membrane basale.

. A un stade ultérieur, le flocculus devient fibreux et se rétracte vers les pôles. Les tubes sont dilatés, surtout dans leur partie proximale et contiennent du sang et des cylindres hyalins (CAULET (20)). Une fibrose péri-glomérulaire remplace les infiltrats inflammatoires.

. Au terme de l'évolution la majorité des glomérules sont hyalinisés. (CAULET (20), BENOIT (10), STANTON (104), RUSBY (89), LEHMAN (64), HEPTINSTALL (50)).

Certains aspects particuliers ont quelquefois été notés : une prolifération endothéliale importante (STANTON (104)), des cellules géantes dans le flocculus (CRUICKSHANK (28)).

En conclusion de cette étude, on peut insister sur les trois points suivants :

1° - Les lésions sont différentes suivant le stade évolutif, Quelques observations privilégiées le montrent bien. LEHMAN (64), présente l'observation d'un malade décédé d'hémorragie pulmonaire après 5 semaines d'évolution. A la nécropsie, les reins ont un aspect macroscopique normal, L'examen micros-

copique montre des lésions limitées à des "foyers de dégénérescence fibrinoïde dans le floculus", et une "prolifération cellulaire du floculus des glomérules atteints" BENOIT (cas IX, (10)) rapporte les mêmes constatations. Le cas rapporté par RUSBY et WILSON (89) est encore plus évocateur puisque 3 ponctions biopsies rénales ont précédé l'autopsie : la première, 4 mois après le début de la maladie, montrait 3 glomérules atteints sur 12, par une prolifération cellulaire focale sans dégénérescence fibrinoïde ; Les biopsies successives un et deux mois après, mettaient en évidence une néphrite diffuse atteignant tous les glomérules, contrastant avec la discrétion des lésions initiales.

2° - Il ressort de ces 3 observations que la lésion précoce est une glomérulonéphrite focale limitée, suivie brusquement de l'atteinte de tous les glomérules tandis que l'infiltration inflammatoire est remplacée par une sclérose diffuse, si l'évolution se prolonge.

3° - Des lésions d'âge différent peuvent coexister sur un même prélèvement. Le petit nombre de glomérules ramené par la ponction biopsie de rein ne permet pas toujours d'infirmes un diagnostic de syndrome de Goodpasture, si dans la limite du prélèvement on ne trouve pas la lésion de glomérulite focale considérée comme caractéristique (obs. pers.).

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES POUMONS

A - Examen Macroscopique

Les poumons sont le plus souvent lourds (950 à 2.980 g) et marbrés à la coupe par l'alternance de zones hémorragiques, de zones indurées et brunes et de zones d'apparence normale.

B - Examen en Microscopie Optique

Les lésions sont faites de la juxtaposition de rares zones de parenchyme pulmonaire normal et de parenchyme très altéré, caractérisé par une alvéolite hémorragique ou macrophagique.

1° - Les Alvéoles

. Dans les zones d'hémorragie récente, elles sont obstruées par des amas d'hématies non altérées, sans exsudat intra-alvéolaire et sans lésion des cloisons inter-alvéolaires.

. Dans les zones de transition, apparaissent des macrophages chargés d'hémosidérine, qui se mêlent aux hématies.

. Dans les zones d'alvéolite macrophagique, la lumière des alvéoles est remplie de macrophages ayant phagocyté les hématies et contenant des mottes d'hémosidérine (CAULET (20)).

2° - Les Parois Alvéolaires

Elles sont altérées de façon très variable. A côté de septa d'épaisseur et de structure normales, d'autres sont épaissies par une fibrose focale (PARKIN (79)), un épaississement des fibrilles de réticuline et parfois une hyperplasie des fibres élastiques, mais celle-ci reste modérée. Ces lésions sont notées par tous les auteurs. Mac GREGOR (72) et RUSBY (89) les interprètent comme une réaction à l'extravasation du sang ou de ses produits de dégradation. Enfin les cellules des parois alvéolaires sont souvent hyperplasiques (PARKIN (79), et recouvertes d'une membrane hyaline (CAULET (20), BENOIT (10), SALTZMANN (91), SOERGEL et SOMMERS (101)). Certains auteurs signalent une rupture des septa alvéolaires, en périphérie, avec une discrète hémorragie et un léger oedème alvéolaire. (WEISS (117), SOERGEL (101), MORIN (74), obs. pers.).

3° - Les Capillaires Pulmonaires

On ne note pas de vascularite, mais la littérature fournit peu de précisions à ce sujet. SOERGEL et SOMMERS (101) décrivent des aspects absolument comparables à ceux de notre observation dans leur très importante revue de 17 cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique : "Dans tous les cas, les capillaires alvéolaires montraient un remarquable degré de tortuosité, dilatation et ectasie, certains apparaissant dénudés dans la lumière alvéolaire. Les cellules alvéolaires les

bordent mais sans recouvrir totalement les ectasies capillaires localisées". Cette lésion, est peut-être responsable des hémorragies intra-alvéolaires, bien qu'aucune image de rupture n'ait été observée. Elle ne peut être considérée comme caractéristique de l'hémosidérose idiopathique puisque nous l'avons observée dans le syndrome de Goodpasture.

Enfin, on ne peut tenir compte d'un aspect signalé par ces mêmes auteurs dans un cas de syndrome de Goodpasture, une "dissolution partielle de la membrane basale des capillaires", dont il est très difficile d'affirmer l'authenticité.

4° - Les bronches

sont normales, quelquefois congestives.

5° - La plèvre

est le plus souvent normale, parfois épaissie, avec un exsudat fibrineux (CAULET (20)).

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES.

A - La cardiomégalie est un signe constant. Le poids moyen du coeur est de 450 g, avec des extrêmes de 300 et 580 gr. Il n'y a pas de lésion myocardique notable:

B - On ne retrouve pas dans la littérature de lésion de la vascularisation systémique ou du parenchyme hépatique.

C - Tous les auteurs notent l'absence de lésion splénique. Seul CAULET (20) signale une hyperplasie assez diffuse de la pulpe rouge, et au niveau de quelques corpuscules de Malpighi un petit foyer de nécrose entouré d'une réaction histiocyttaire de type épithélioïde.

D - Une thyroïdite anatomique a été signalée par SOERGEL et SOMMERS (102). Elle est caractérisée par un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes.

*

*

*

ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Nous n'avons retrouvé dans la littérature que 2 références se rapportant à une telle étude (DUNCAN en 1965 - 2 cas - et BOTTING en 1964 - 1 cas).

LE REIN a été étudié par DUNCAN (32). Les lésions essentielles sont faites :

- d'une prolifération extensive et d'un "gonflement" des cellules endothéliales,
- d'une augmentation nette de l'épaisseur de la membrane basale,
- de dépôts fibrillaires ressemblant à de la fibrine, le long de l'endothélium capillaire.

Ces lésions sont les mêmes que celles observées dans les glomérulonéphrites et le lupus érythémateux disséminé. Un point intéressant est la présence dans la membrane basale des capillaires, de zones de densité électronique élevée. Se référant aux travaux de FELDMAN, HAMMER et DIXON (37), l'auteur pense que ces zones correspondent aux zones intensément colorées en immunofluorescence. Il estime enfin, avoir mis en évidence des particules denses qu'il assimile à des virus, mais il n'y a aucune démonstration formelle de cette hypothèse.

LES POUMONS. BOTTING (13) a pu étudier en microscopie électronique un petit fragment de tissu pulmonaire obtenu par biopsie chirurgicale. La principale anomalie observée porte sur la membrane basale. Des dépôts de matériaux denses, répartis inégalement, lui confèrent un aspect "marbré". Le tissu élastique est normal. Il n'y a pas d'altération de l'endothélium capillaire. Parallèlement, aucune discontinuité dans la paroi des capillaires, aucune érythrodiapédèse n'ont été observées, dans les limites du prélèvement examiné.

Les cellules épithéliales alvéolaires sont plus nom-

breuses et plus grandes que normalement. Plusieurs types d'inclusions de tailles diverses sont visibles dans ces cellules. Les plus grandes, très osmiophiles, pourraient correspondre à la dégénérescence érythrocytaire décrite par BAESSLER (5). D'autres représentent vraisemblablement des amas de lipides ou de lipoprotéines, phagocytés ou synthétisés par les cellules. Les plus petites sont des particules de ferritine.

De ces observations, il ressort que les membranes basales pulmonaires et rénales sont le siège d'une altération ultrastructurale identique. S'il ne s'agit pas d'un artéfact, on peut estimer avec BOTTING que ces marbrures de densité électronique élevée représentent la lésion commune aux deux organes. La proposition de FELDMANN qui fait de ces zones altérées le support de l'immunofluorescence nous semble présenter un grand intérêt pour l'élaboration des hypothèses proposées au chapitre suivant.

*

*

*

CHAPITRE III

E T U D E I M M U N O L O G I Q U E

O B S E R V A T I O N

(Dr PILLOT)

METHODE

Les tissus rénaux et pulmonaires sont obtenus par prélèvement autopsique. Immédiatement après leur dissection, les fragments sont congelés et conservés à -30° C jusqu'à leur utilisation. Après préparation et fixation suivant la technique de SAINTÉ MARIE (90), les coupes sont traitées pendant 1/2 heure à la température du laboratoire par un sérum fluorescent de mouton anti IgG humaine. Afin d'éliminer les faux positifs induits par une immunofluorescence non spécifique (excès de fluorochrome, présence d'IgM), l'anti-sérum utilisé est préparé dans les conditions décrites par PILLOT et GISSLER (83) : les globulines d'un sérum de mouton immunisé sont précipitées par l'éthanol, redissoutes en phosphate 0,02 M (20 mg/ml), puis alcalinisées à pH9 par adjonction de NaOH 0,1 N. La conjugaison est faite par addition d'isothiocyanate de fluorescéine (1/60 du poids de globuline, soit 16,6 mcg par mg de globuline). Le pH est réajusté à 9. On renouvelle cette opération trois fois en une heure. Après conjugaison, le fluorochrome libre en excès, est retenu par fixation sur DEAE-cellulose. Le réactif ainsi obtenu est marqué à trois molécules de fluorescéine par molécule d'anticorps, rapport qui offre toutes les conditions de spécificité recherchée. La spécificité de la réaction immunologique est enfin contrôlée par une réaction témoin, impliquant le traitement des tissus par une solution d'IgG normales, marquées à la fluorescéine dans les mêmes conditions et ne contenant donc pas d'anticorps antiglobuline humaine.

RESULTAT

Aucune fluorescence n'est notée dans les coupes de poumon examinées. Par contre, le rein montre une intense fluorescence dans les coupes traitées par le sérum anti IgG humaine fluorescent alors que cette fluorescence est totalement absente du parenchyme rénal mis en présence d'une solution d'IgG normale. La distribution de la fluorescence est établie par comparaison avec une lame colorée à l'hémalum-éosine*. Elle est quasi-générale, marquée notamment au niveau du flocculus rétracté des glomérules étudiés (fig. IV). Au milieu d'une fluorescence massive il est possible de remarquer par endroits, une disposition linéaire, parfois continue, évoquant une fixation des immunoglobulines le long de la membrane basale des capillaires glomérulaires. Certaines zones, bien circonscrites, correspondant à des plages de fibrose, ne montrent aucune fluorescence. La capsule de Bowman est peu marquée, mais une zone de synéchies floculo-capsulaires semble être le siège d'une nette fluorescence. Enfin, les tubules participent à la fluorescence générale, en particulier au niveau des parois des tubules, contrastant avec l'absence de lésions histologiques.

Au total, l'intensité de la réaction d'immunofluorescence démontre qu'il y a eu, in vivo, fixation d'immunoglobulines du malade sur son propre rein. Ce phénomène est évocateur d'un processus d'auto-immunisation dont rien cependant ne permet d'affirmer, avec ces seules données, qu'il est primitif ou secondaire.

* Nous remercions le Docteur Destombes de l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

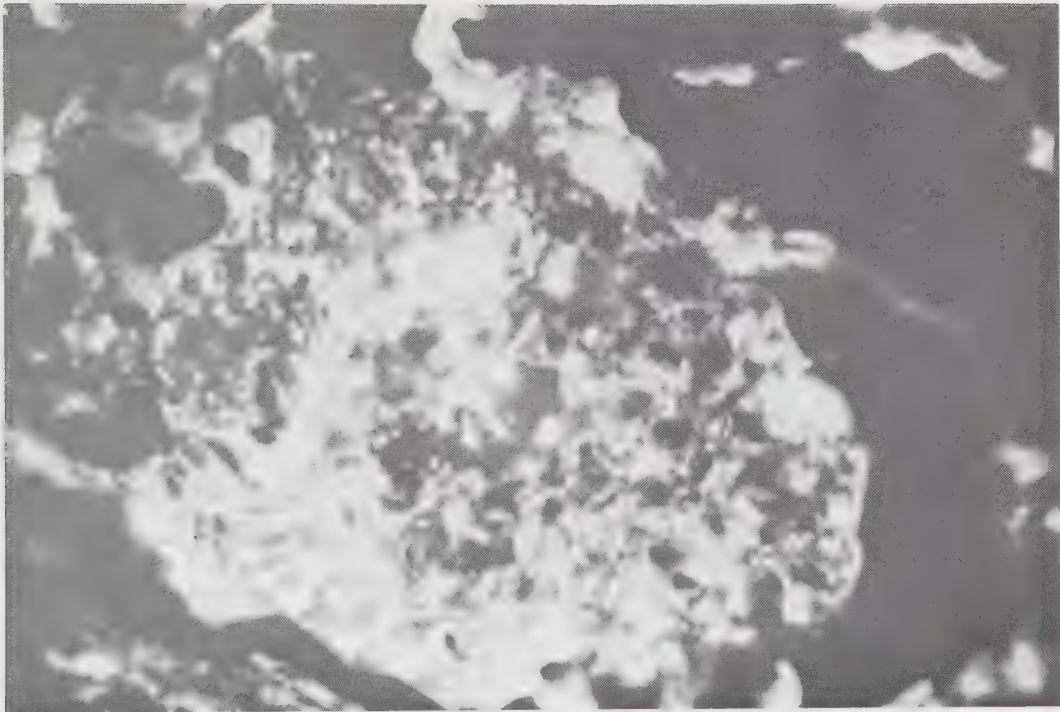


Fig.4 - Immuno-fluorescence du rein.
Fluorescence intense du floculus.

REVUE GENERALE

Au cours des dix dernières années, les observations d'hémosidérose pulmonaire avec néphropathie se sont multipliées. Un mécanisme d'auto-immunisation a été avancé, à la suite de nombreux travaux tendant à mettre en évidence la parenté antigénique du rein et du poumon. Un pas important a été franchi grâce à la localisation histologique de dépôts d'immunoglobuline par l'immunofluorescence.

PARENTE ANTIGENIQUE DU REIN ET DU POUMON

Evoquée par CHIKAMITSU (21), la communauté antigénique du poumon et du rein est confirmée par EISEN et SHERMAN (32) en 1950. Ils apportent la preuve qu'un sérum anti-poumon se fixe à la fois dans le poumon et dans le rein, suivant les mêmes modalités et avec les mêmes propriétés qu'un sérum anti-rein. Ils avancent l'hypothèse que la réaction immunologique croisée prend naissance dans une structure histologique commune : les parois vasculaires. A partir de 1962, STEBLAY (105) entreprend l'étude des néphrites induites par l'injection de membranes basales glomérulaires hétérologues chez le mouton, mais il échoue avec des membranes basales d'organes tels que

le placenta, le coeur, la synoviale, la parotide. Par contre l'injection de membrane basale pulmonaire provoque la même néphrite, contrairement à l'opinion émise par d'autres auteurs. Cette technique atteint sa perfection en 1968. L'injection d'une émulsion de membrane basale glomérulaire ou pulmonaire chez le mouton provoque une glomérulonéphrite avec une intense immuno-fluorescence de la membrane basale glomérulaire. Les auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire ont pu être élués à partir des reins des moutons ainsi rendus néphritiques. Ils se sont révélés capables de se fixer in vitro sur la membrane basale des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires, qu'ils appartiennent à l'homme ou au mouton. De cette étude, STEBLAY (106) conclut que la membrane du glomérule ou du poumon humain provoque chez le mouton la même néphrite et que les anticorps élués des reins sont actifs sur les deux organes des deux espèces. Cette hypothèse, basée sur un schéma purement expérimental, lui semble particulièrement adapté à l'étude pathologique du syndrome de Goodpasture. La confirmation en est apportée par KOFFLER (58), en pathologie humaine.

RESULTATS DES ETUDES EN IMMUNO-FLUORESCENCE PRATIQUES AU COURS DU SYNDROME DE GOODPASTURE.

Dans la littérature, on relève de très nombreuses études en immunofluorescence de néphrites diverses (glomérulo-néphrites aiguës, subaiguës, membraneuses, chroniques, glomérulites

sclérosantes, diabétiques, amylose rénale, lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse). Les observations faites au cours du syndrome de Goodpasture sont beaucoup plus rares.

DUNCAN	3 cas
STURGILL	1 cas
LERNER	2 cas
LEXOW	1 cas
SCHEER	1 cas
KROES	1 cas
KOFFLER	1 cas
MARKOVITZ	1 cas

plus 2 cas non publiés, qui nous ont été signalés par BLOOMER (communication personnelle).

A - Techniques Utilisées

Elles sont extrêmement variables.

1^o - Technique de fixation :

Dans la presque totalité des cas, les tissus étudiés sont congelés immédiatement, puis sectionnés au cryostat. Nous avons utilisé une technique différente. Le poumon et le rein ont été d'abord congelés, puis, après décongélation, inclus dans la paraffine. Cette technique aurait l'avantage de préserver les éléments hydro-solubles des tissus et d'éliminer certains faux positifs.

2° - Anticorps utilisés

Tous les auteurs utilisent des IgG, soit vendues par différents laboratoires, soit fabriquées par eux-mêmes. ANTOINE (2) a étudié la composition des immun-sérums commercialisés pour l'immunofluorescence. Sur 9 sérums étiquetés anti-globulines, 4 précipitent aussi la sérum-albumine. Sur 8 sérums étiquetés anti-gamma globulines et anti IgA, 2 précipitent d'autres fractions globuliniques. Nous avons utilisé un sérum de mouton anti IgG humaine, préparé par les soins du laboratoire ; à l'immunoélectrophorèse, il réagissait fortement avec l'IgG et l'IgA mais aussi, plus faiblement avec 2 ou 3 fractions protéiques.

3° - Marquage à la fluorescéine

La technique de COONS et KAPLAN (24) est la plus utilisée. Elle a l'inconvénient de ne pas éliminer d'une manière suffisamment rigoureuse les diverses causes d'immunofluorescence non spécifique. ANTOINE (2) a particulièrement insisté sur ce point en proposant certaines modifications techniques. PILLOT (82) a récemment précisé la technique utilisée dans notre étude, destinée à éliminer au maximum les facteurs de non spécificité. Insistons à nouveau sur la nécessité de contrôler la spécificité de la réaction immunologique par un test témoin où les coupes sont traitées par un sérum fluorescent ne contenant pas d'anticorps anti-globulines humaines, éliminant ainsi une fluorescence non liée à la fixation in situ d'immunoglobuline.

B - RESULTATS

1° - Au niveau des reins :

Dans tous les cas publiés, et quelle que soit la technique utilisée, la fluorescence frappe par son intensité et sa diffusion. Tous les glomérules sont uniformément colorés. La fluorescence est localisée suivant une ligne ininterrompue, soulignant la membrane basale des glomérules. Il n'est pas rare de trouver une fluorescence de la capsule de Bowman et de la paroi des tubes proximaux. Notre observation aboutit à des résultats légèrement différents. Nous reviendrons sur les facteurs susceptibles d'expliquer cette apparente divergence.

2° - Au niveau des poumons :

Il est difficile de se faire une opinion en raison du petit nombre des cas étudiés, STURGILL (112), MARKOVITZ (73), KOFFLER (58), chacun dans un cas, estiment avoir mis en évidence une immuno-fluorescence, localisée le long des segments de septa alvéolaires, et ceci d'une façon linéaire. Nous-mêmes, pas plus que DUNCAN (32), n'avons observé de fluorescence.

C - DISCUSSION

. L'immunofluorescence observée dans le rein, extraordinairement intense et diffuse dans notre cas, semble s'écarter des constatations habituelles. L'examen de nos préparations

à fort grossissement révèle dans certains zones moins brillantes des segments de fixation d'allure linéaire. Il nous semble possible d'interpréter ces divergences de la manière suivante :

- d'une part, il s'agit d'un prélèvement autopsique après une néphrite prolongée (9 mois d'évolution connue) alors que la plupart des observations de la littérature concernent des biopsies rénales effectuées à une date d'évolution plus précoce. Nous rejoignons ainsi les conclusions de BERGER (11) qui estime que les lésions focales récentes, au cours des néphrites de toutes origines, fixent les anticorps anti-fibrinogènes, mais peu ou pas les IgG, alors que le sérum anti IgG agit tout particulièrement sur les lésions de caractère fibrinoïde "plus évolué".

- d'autre part, il faut noter que notre malade n'avait reçu aucune thérapeutique corticoïde ou immuno-dépressive, contrairement à ce qui s'est produit dans les autres cas publiés.

- Enfin la décongélation peut avoir fait diffuser l'anticorps à partir des zones où il était présent.

. L'absence de fluorescence dans le poumon n'est pas pour surprendre les immunologistes. On connaît bien, en effet, en pathologie expérimentale, le faible pouvoir immunogène du poumon, qui est un terrain peu propice à l'immunofluorescence. Seules des conditions expérimentales très particulières, comme celles où étaient placés STEBLAY (106) et

KOFFLER (58), permettent d'obtenir une fluorescence au demeurant très faible et dont on peut, de ce fait, discuter la spécificité. Les documents récemment publiés par MARKOVITZ sont cependant d'une remarquable qualité.

Au total, l'existence constante d'une immunofluorescence rénale permet d'affirmer la présence d'immuno-globuline. La membrane basale semble être le support des dépôts d'immuno-globulines, donc être le siège d'un conflit antigène-anticorps et plus précisément auto-anticorps. Rien ne permet d'affirmer que le conflit soit primitif ou secondaire. Il est toutefois troublant de constater que l'on retrouve cette image :

- dans tous les syndrômes de Goodpasture ainsi étudiés ;
- dans la moitié seulement des autres glomérulo-néphrites aiguës ou subaiguës ;
- dans une faible proportion des glomérulites membraneuses ;
- et enfin, avec une extrême rareté, au cours des glomérulo-néphrites streptococciques et du lupus érythémateux disséminé.

Le support immunologique du syndrome de Goodpasture semble incontestable, mais il reste à démontrer son rôle dans la genèse de la maladie.

*

* *

CHAPITRE IV

CADRE NOSOLOGIQUE

On peut se demander si le syndrome de Goodpasture est, soit une entité, soit la manifestation rénale ou pulmonaire d'une affection touchant l'un ou l'autre de ces organes, soit l'expression d'une maladie générale. Tout ce qui a été dit jusqu'à présent laisse penser qu'il s'agit bien d'une "entité clinique et pathologique" (BENOIT (10)) jouissant d'une autonomie totale.

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

Il est classique de rapprocher du syndrome de Goodpasture d'autres maladies qui présentent une association plus ou moins évidente de signes pulmonaires et rénaux. En réalité, l'originalité de ce syndrome nous semble telle qu'il est difficile de le confondre avec toute autre incidence pathologique, après un bilan approfondi.

A - LE POU MON U R E M I Q U E

C'est le premier diagnostic auquel on doit penser en présence d'une association de signes pulmonaires et rénaux.

Mais si la néphropathie est le point commun essentiel du poumon urémique et du syndrome de Goodpasture, les circonstances évolutives sont très différentes : dans le poumon urémique, la néphropathie précède les signes pulmonaires de plusieurs mois, ou de plusieurs années, alors que l'hémoptysie est le signe révélateur du syndrome de Goodpasture dans 90 % des cas.

Il est rare, en outre, de constater des hémoptysies, sauf sous la forme d'une discrète expectoration hémoptoïque. Tous les signes se trouvent inclus au milieu d'une symptomatologie cardio-vasculaire riche : hypertension artérielle sévère, signes d'insuffisance ventriculaire gauche.

Enfin l'évolution est parallèle aux poussées d'insuffisance cardiaque et les signes pulmonaires en suivent les fluctuations (LARCAN (63), DONIACH (31)).

D'autre part, les aspects radiologiques sont ceux du poumon cardiaque : images pommelées, floconneuses, péri-hilaires, respectant les sommets et les bases, souvent associées à des épanchements pleuraux.

De son côté, l'examen anatomo-pathologique apporte des arguments définitifs. Les lésions rénales sont celles de la maladie causale susceptible d'aboutir à une glomérulonéphrite chronique hypertensive. Dans les poumons, on ne trouve pas d'alvéolite hémorragique ou macrophagique, mais d'importants exsudats et une hyperplasie des fibres collagènes et des cellules épithéliales.

B - LA PERIARTERITE NOUEUSE

Les problèmes essentiels sont posés par les liens qui unissent les deux syndromes, discutés par la plupart des auteurs mais qui, chez d'autres, font l'objet de confusions (PARKIN (78)). On connaît le polymorphisme extrême de la maladie capable de simuler aussi bien une pathologie d'organe, qu'une maladie générale. Les signes rénaux sont fréquents (80 % des cas), annonçant tous les types de néphrite, celle-ci étant accompagnée souvent de signes d'insuffisance rénale, et presque toujours d'hypertension artérielle.

Les manifestations pulmonaires sont plus rares. Il s'agit de crises d'asthme, récidivantes, la dyspnée devenant permanente avec paroxysmes, elle est rarement accompagnée d'expectoration hémoptoïque. A l'asthme de la périartérite noueuse s'ajoute parfois des infiltrats pulmonaires, fugaces, uni ou bilatéraux, coïncidant avec une recrudescence de la dyspnée et avec l'apparition des hémoptysies. Des pleurésies à éosinophiles peuvent accompagner ces pneumopathies. Les signes pulmonaires régressent en quelques jours ou en quelques semaines. L'essentiel de l'expression clinique est, en fait, l'association à des degrés divers de symptômes cutanés, neurologiques, digestifs, et cardio-vasculaires, au milieu desquels les signes respiratoires sont de loin les plus rares. La parenté des lésions histologiques des deux syndromes est la source de nombreuses discussions et parfois d'une assimilation abusive, certains auteurs faisant du syndrome de Goodpasture une forme de périartérite noueuse (PARKIN (79), HEPTINSTALL (50), CRUICKSHANK (28)).

A l'examen anatomo-pathologique, la lésion essentielle est une atteinte des trois tuniques des artérioles musculaires. Le rein est atteint dans 80 % des cas de façon peu caractéristique. On y trouve des lésions de glomérulonéphrite subaiguë avec nécrose fibrinoïde, associées à des lésions artériolaires. Les lésions pulmonaires sont rares (25 % des cas), touchant plus souvent les artères bronchiques que les artères pulmonaires. On décrit parallèlement des lésions parenchymateuses variées à type de pneumonie interstitielle, de fibrose péri-broncho vasculaire en îlots disséminés ou de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse.

On ne peut affirmer ou infirmer le diagnostic de périartérite noueuse sans un contrôle autopsique complet. Certaines observations publiées sous le nom de syndrome de Goodpasture ou de périartérite noueuse manquent de rigueur et doivent être interprétées avec beaucoup de prudence (PARKIN (79), LARCAN (63)).

C - GRANULOMATOSE DE WEGENER

D'abord considérée comme une forme très particulière de la périartérite noueuse, elle est maintenant reconnue comme une affection autonome qui atteint à la fois les appareils respiratoires, vasculaire et rénal. L'atteinte pulmonaire est pratiquement constante, soit sous forme d'infiltrations diffuses ou parfois segmentaires, soit sous forme d'images macro-nodu-

laires apparaissant à la suite d'une suppuration rhino-pharyngée sévère, caractérisée par sa tendance destructive et par sa résistance à toute thérapeutique. Après quelques mois d'évolution une glomérulonéphrite s'installe, rapidement mortelle par coma urémique.

Les lésions anatomiques sont celles d'une angéite nécrosante disséminée avec glomérulonéphrite focale que rien ne distingue de celle de la périartérite noueuse, mais qu'on ne retrouve jamais au cours du syndrome de Goodpasture.

D - LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

Il est de règle d'évoquer devant l'atteinte conjuguée de deux organes comme le rein et le poumon, une autre collagénose, notamment le lupus érythémateux disséminé.

Les manifestations pleuro-pulmonaires et rénales y sont en effet fréquentes. Les manifestations cliniques sont peu caractéristiques, marquées par une toux ramenant une expectoration rarement hémoptoïque. Dans 40 % des cas elles se traduisent par des condensations parenchymateuses labiles, associées ou non à un épanchement pleural. Il s'agit parfois d'images nodulaires diffuses. Le lupus érythémateux disséminé touche fréquemment le rein (50 % des cas) avec tous les types possibles de glomérulopathies. Elles règlent le pronostic de la maladie dont la diffusion est extrême, en particulier aux systèmes articulaire, cardio-vasculaire, nerveux, hématopoïétique

et cutanéomuqueux. Le diagnostic, parfois égaré par la multiplicité des tableaux cliniques, est le plus souvent affirmé par deux tests spécifiques : la mise en évidence dans le sang des cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.

E - AUTRES SYNDROMES

Il est parfois possible d'évoquer d'autres syndromes pneumo-néphritiques aigus : viraux, pneumococciques ou leptospirosiques. Le diagnostic ne résiste pas à un examen attentif.

On ne s'étendra pas sur une pathologie qui ne présente que peu de points communs avec le syndrome de Goodpasture : purpura rhumatoïde de Shölein-Hénoch, purpura de Moschowitz.

LARCAN (63) signale le cas d'un malade présentant un tableau clinique de pneumopathie hémoptoïque avec glomérulonéphrite, dont l'autopsie a révélé la nature silicotique.

F - LES HEMOSIDERUSES PULMONAIRES

. Il est très facile de rapporter une hémosidérose secondaire à sa cause, d'autant qu'il n'y a pas de signes ré-

naux, qu'il s'agisse de l'hémosidérose pulmonaire des sœurs à l'arc, ou des mitraux.

. Par contre, l'hémosidérose pulmonaire idiopathique présente une analogie complète avec l'hémosidérose pulmonaire du syndrome de Goodpasture. C'est une affection rare, observée surtout en pédiatrie (SOERGEL (100-102) JOSEPH (56)), caractérisée cliniquement par une dyspnée, une expectoration hémoptoïque, une pâleur et souvent une cyanose. La radiographie révèle des opacités diffuses évoluant parallèlement aux signes cliniques, par poussées de quelques jours ou quelques semaines. Le diagnostic n'est souvent porté que par la biopsie pulmonaire, bien qu'on trouve habituellement des cellules sidérophages dans l'expectoration ou le liquide gastrique.

L'évolution générale est beaucoup plus longue, pouvant s'échelonner sur plusieurs années. Son pronostic est bien meilleur, puisqu'un tiers des malades meurt d'insuffisance respiratoire, tandis que les autres guérissent avec ou sans séquelle fonctionnelle. L'examen anatomo-pathologique montre que les poumons indurés sont d'une couleur rouge brique diffuse ("induration brune du poumon" CEELEN (21)). La lésion microscopique essentielle est une dégénérescence hyperplasique des cellules épithéliales alvéolaires avec dilatation des capillaires et combèment de la lumière par des hématies et des sidérophages. La fibrose intervient tardivement. On a vu (chap. II) que SOERGEL et SOMMERS (101) estiment pouvoir différencier l'hémosidérose pulmonaire idiopathique du syndrome

de Goodpasture, en ayant remarqué dans ce dernier une dissolution partielle des membranes basales des capillaires, alors que dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, c'est l'épithélium alvéolaire qui serait détruit en regard des capillaires dilatés. Nous avons montré que ce point nous semble très contestable et que les lésions sont absolument comparables dans les deux affections.

*

*

*

P A T H O G E N I E

Le syndrome de Goodpasture est remarquable par l'association de lésions rénales et pulmonaires très particulières, en apparence primitives. Il est légitime d'imaginer une pathogénie commune. Ceci est d'autant plus tentant que la parenté immunologique du poumon et du rein paraît démontrée.

A - PATHOGENIE DES LESIONS PULMONAIRES

L'hémosidérose est la lésion essentielle. On a pu démontrer expérimentalement (STRASSMAN (111)) que l'injection d'hématies, dans la trachée du lapin provoque, après 24 heures de séjour dans les alvéoles, la prolifération de cellules alvéolaires et de macrophages. Ceux-ci phagocytent les hématies, tandis que l'hémoglobine est transformée en hémosidérine. Cette lésion d'alvéolite hémorragique et macrophagique est fondamentale de l'hémosidérose pulmonaire. Il est difficile d'expliquer valablement l'origine de l'hémorragie intra-alvéolaire. Le mécanisme le plus souvent proposé et qui, pour SOERGEL et SOMMERS (101), serait l'apanage de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, est une malformation vasculaire, sous forme de hernie des capillaires dans la lumière alvéolaire. Les capillaires sont

tortueux et dilatés. Cette anomalie serait due à un défaut de développement des fibres élastiques (CEELEN (21)), mais aucune confirmation histologique de cette hypothèse n'a pu être apportée. Pour d'autres auteurs (PROBST (84)), l'altération primaire serait due à la présence dans les fibres élastiques du poumon et des petits vaisseaux d'un acide mucopolysaccharide anormal, qui aurait une affinité excessive pour le fer inorganique. Une fois chargées de fer, les fibres se rompraient, provoquant l'hémorragie. On a avancé aussi qu'un défaut de contrôle vasomoteur serait responsable des hémorragies pulmonaires par production de variations considérables de pression dans les vaisseaux pulmonaires. Cette théorie n'a pu être confirmée par les études de cathétérisme du coeur droit (SOERGEL (100)). Ni la microscopie optique, ni la microscopie électronique n'ont jusqu'ici permis d'observer des aspects de rupture, ni d'érythrodiapédèse (BOTTING (13)).

Devant la similitude des lésions pulmonaire du syndrome de Goodpasture et de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, on est en droit de se demander quels sont les rapports de ces deux syndrômes. Quelques auteurs ont noté l'existence de néphrite chez des enfants atteint d'hémosidérose (PROBST (84), SOERGEL (102), soit une néphrite focale embolique, soit une glomérulite focale aiguë terminale.

SOERGEL (102) considère que ces atteintes rénales, découvertes autopsiques pour la plupart, sont accidentelles et sans rapport avec le processus d'hémosidérose pulmonaire idiopathique. Pourtant, STEINER (109), ELDER (34), RUSBY (89) estiment que le syndrome de Goodpasture n'est peut être qu'une va-

riante de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique et prétendent qu'il n'en diffère que par la présence et la sévérité de la lésion rénale. Pour Mc GREGOR (72) le syndrome de Goodpasture peut être considéré comme une variante de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique dans sa forme fatale et progressive.

A notre avis, ces hypothèses sont peu vraisemblables car l'hémosidérose pulmonaire idiopathique est exclusivement une maladie de l'enfant avec des signes pulmonaires très proches du syndrome de Goodpasture, mais avec une évolution totalement différente, et surtout une atteinte rénale extrêmement rare, et très discutable. Par contre le syndrome de Goodpasture qui s'observe chez l'adulte possède des caractères originaux et bien codifiés, qui en font une entité clinique.

B - PATHOGENIE DES LESIONS RENALES

La néphrite focale ne présente aucune spécificité particulière, puisqu'on l'observe dans des maladies aussi dissimilaires que la maladie d'Osler ou le purpura rhumatoïde et qu'elle n'apporte rien à la compréhension pathogénique du problème.

C - APPROCHES PATHOGENIQUES DU SYNDROME DE GOODPASTURE

Peu d'auteurs se sont attachés à essayer de comprendre la pathogénie du syndrome de Goodpasture. Trois orientations d'importance très inégale ont été suggérées.

- 1° - Origine virale
- 2° - Origine toxique
- 3° - Origine immunologique

1° - Origine virale (DUNCAN (32), BENOIT (10)).

Aucun agent étiologique précis n'a pu être isolé à l'origine du syndrome de Goodpasture. On a simplement noté l'existence fréquente d'antécédents d'allure virale (voir chap. I) soit digestifs, soit respiratoires. Le premier cas de l'association néphrite et hémoptysie a été décrit par Goodpasture au cours d'une épidémie d'influenza. BENOIT (10), en établissant la fréquence annuelle de nombreux cas publiés de syndrome de Goodpasture, a remarqué que la majorité de ces cas publiés sont apparus en 1957-1958, années de pandémie grippale. Malheureusement, malgré les constatations, discutables, en microscopie électronique de particules d'allure virale (DUNCAN (32), aucun agent viral n'a été isolé et aucune élévation des taux d'anticorps n'a pu être montrée. On peut donc estimer qu'une éventuelle infection virale n'est pas à l'origine de la maladie, du moins par atteinte viscérale directe.

2° - Origine toxique

On a pu relever de façon exceptionnelle l'exposition de certains malades à des vapeurs toxiques ou irritantes (SPRECEACE (103), WEISS (119)). Il n'y a aucune preuve que les produits incriminés soient à l'origine des lésions viscérales de la maladie.

3° - Origine immunologique

L'hypothèse la plus vraisemblable, qui semble s'appuyer sur des bases de plus en plus solides, est d'ordre immunologique. Comme on l'a vu, l'immunofluorescence permet de constater qu'il y a des dépôts d'immunoglobulines sur la membrane basale. De plus la parenté antigénique du rein et du poumon semble bien démontrée.

La mise en évidence d'immunoglobulines fixées dans les reins des malades permet d'envisager la nature auto-immune de la maladie. Tous le problème est donc de tenter de préciser, à l'avenir, la part de l'auto-immunisation dans le déclenchement des troubles. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut qu'émettre des hypothèses.

S'il existe une relation de cause à effet entre la maladie et les dépôts d'immunoglobulines, doit-on conclure que la pneumopathie hémoptoïque est le résultat du conflit entre les immunoglobulines et la membrane alvéolaire ? Sur un plan expérimental on peut-être tenté de souscrire à cette proposition, compte tenu des démonstrations antérieures sur la communauté antigénique du poumon et du rein. LAUS-FILHO et DE OLIVEIRA (cités par MARKOVITZ (73)) ont pu montrer que la pneumotoxicité d'un anti-sérum néphrotoxique peut être éliminée par absorption préalable sur tissu rénal, mais non sur des tissus tels que la rate ou le foie. Histologiquement, les lésions pulmonaires observées après administration de l'anti-sérum néphrotoxique présentent une analogie frappante avec celles du syndrome de Goodpasture.

La linéarité des dépôts fluorescents sur la membrane basale est actuellement considérée comme un critère de spécificité de la présence d'anticorps anti-membrane basale (LERNER et DIXON (66), MARKOVITZ (73)), la genèse de ces anticorps restant toutefois mystérieuse. LERNER et DIXON (66) ainsi que PETROVER (82) citant HAWKINS (48) pensent que la présence dans les urines normales d'antigènes provenant de la membrane basale glomérulaire est susceptible de jouer un grand rôle : "la découverte récente d'antigène (s) MBG, dans les urines normales humaines ou animales, et la démonstration du pouvoir néphritogène de cet antigène quand il est injecté aux animaux chez lesquels il a été obtenu, suggère que de tels antigènes urinaires pourraient être immunogènes dans la néphrite humaine. Si l'urine normale, et, vraisemblablement, le filtrat glomérulaire, contiennent des antigènes MBG, potentiellement néphritogènes pour leur hôte, toute réduction anormale du filtrat pourrait exposer les lymphocytes aux antigènes possédant un potentiel néphritogène. Dans un tel cas la présence d'agents infectieux ou d'autres matériels exogènes pourraient avoir un effet adjuvant. De surcroît, la constatation que la quantité et la variété de ces antigènes augmentent pendant la phase active de la glomérulonéphrite, rend possible un éventuel stimulus néphritogène auto-entraîné" (LERNER)

D'autres mécanismes, communs aux lésions pulmonaires et rénales peuvent être invoqués ; mais ils n'ont reçu aucune confirmation expérimentale ou clinique. Le contact avec la membrane basale de substances antigéniques exogènes (virus ou bactéries) possédant une "réactivité croisée" avec la membrane basale, induirait la formation d'anticorps. Ou bien, à la suite

de l'aggression d'un agent exogène de nature variée, la membrane basale subirait une dénaturation lui conférant un pouvoir antigénique.

Il serait hasardeux de tirer des conclusions de telles hypothèses. La discordance entre l'inconstance clinique de la fixation d'immunoglobulines sur la membrane basale alvéolaire et la démonstration expérimentale de la communauté antigénique entre membranes basales alvéolaires et rénales, reste troublante. C'est pourquoi il faut attendre que le développement des recherches immunopathologiques permette de démontrer que l'atteinte de la membrane basale est primitive ou secondaire et de préciser l'enchaînement des phénomènes pathologiques si complexes du syndrome de Goodpasture.

*

*

*

CHAPITRE V

T R A I T E M E N T

L'essentiel du traitement reste symptomatique, en l'absence de données pathogéniques précises. Certaines méthodes thérapeutiques récemment utilisées ouvrent à cet égard de nouveaux horizons.

T R A I T E M E N T S Y M P T O M A T I Q U E

A - Il faut tenter de corriger l'anémie, qui est d'ôe à la fois aux hémorragies intra-pulmonaires, dont l'abondance a été démontrée, et à l'insuffisance rénale, dont elle est un symptôme habituel.

. par des transfusions répétées de petites quantités de sang total ou de globules deplasmatisés, en fonction du bilan hydrique et hématologique du malade.

. par des préparations à base de fer, administrées par voie orale, ou par voie intra-musculaire, si l'anémie est modérée ou par l'association de ces deux traitements (BENOIT (10), BLOOM (12), BROCARD (15), RIEGEL (87)).

Nous trouvons, par contre, illogique, l'attitude de certains auteurs (STEIGER (107), STEINER (110)). Estimant que

le fer, sous forme d'hémosidérine, est l'agent de la fibrose pulmonaire secondaire, ceux-ci préconisent l'utilisation de chélateurs du fer, comme la Desferioxamine, le Métalcapase ou le CaEDTA. Avec ces thérapeutiques, même si la sidérurie augmente (élévation transitoire), rien ne prouve que le stock de fer contenu dans les poumons soit utilisé, d'autant plus que le taux de fer sérique est toujours normal ou diminué.

B - Traitement des manifestations respiratoires.

Les manifestations respiratoires dominent parfois le tableau et justifient une action rapide.

- . Les hémoptysies sont peu sensibles à la prescription de coagulants (BLOOM (12), BENOIT (10), BROCARD (15) ou autres thérapeutiques symptomatiques habituelles.

- . Le retentissement respiratoire, qui doit être précisé par l'étude de l'hématose, est parfois assez grave pour nécessiter la prescription d'oxygène (STEIGER (107), BENOIT (10), BLOOM (12), RUEFF (88), ou même d'une ventilation assistée (CANFIELD (18)) par trachéotomie ou intubation (SPRECE (103), BENOIT (10)). Dans la plupart des cas, cependant, l'évolution spontanée de la maladie met en évidence une succession de phases asymptomatiques et de périodes de poussées d'insuffisance respiratoire.

C - Traitement de l'insuffisance rénale.

Habituellement l'insuffisance rénale évolue progressivement avec plus ou moins de rapidité, suivant les cas. On utilise les moyens thérapeutiques habituels : restriction hydrique et régime hypoprotidique.

. En cas d'insuffisance rénale aiguë, soit avec anurie, soit avec diurèse conservée, on est amené à pratiquer une épuration extra-rénale (dialyse péritonéale - rein artificiel) (HANBURGER (46), DUNCAN (32)). Celle-ci peut se justifier si l'on songe que cette méthode a permis des survies prolongées, en donnant la possibilité de franchir un cap critique et éventuellement d'envisager une transplantation (MADDOCK (69)).

T R A I T E M E N T A V I S E E P A T H O G E N I Q U E

A - CORTICOIDES

Le traitement par les corticoïdes est très controversé. Certains auteurs lui attribuent une efficacité réelle (FAIRLEY (36), RUSBY (89)), tant au point de vue clinique (arrêt des hémoptysies, nettoyage radiologique et stabilisation

de l'insuffisance rénale) qu'au point de vue évolutif, (survies prolongées de plusieurs mois, même de plusieurs années) (RUSBY (89), RUEFF (88)). Beaucoup d'autres sont d'un avis contraire (SOERGEL (100), RANDALL (85), GHOSE (40)). BENOIT (10) ayant étudié 25 cas, dans la littérature, traités par différents corticoïdes à doses variées, note l'arrêt des hémoptysies 3 fois seulement (HEPTINSTALL (50), RUSBY (88), LEHMAN (64)). A propos des cas décrits par lui-même il ne note aucun résultat sur le plan clinique ; par contre l'évolution générale semble améliorée, puisque le temps de survie moyen est de 24 semaines pour les cas traités et de 15 semaines pour les cas non traités. A la phase terminale, la mort survient moins souvent par hémorragies pulmonaires chez les malades traités que chez les autres. Il faut rappeler que notre malade personnel a bénéficié d'une amélioration spectaculaire, mais malheureusement peu durable, grâce à une corticothérapie à dose élevée (4 mg de dexaméthasone intra-musculaire toutes les 3 heures). Malgré le peu d'intérêt apparent de cette thérapeutique, tous les auteurs sont d'avis de l'utiliser cependant, dès que le diagnostic semble assuré. La plupart prescrivent la prednisone à des doses variant de 30 à 60 mg/jour, voire 80 mg/j pour DUNCAN (32) en traitement d'attaque, et de 15 à 20 mg/j en traitement d'entretien.

B - LES IMMUNO-DEPRESSEURS

En raison du processus d'auto-agression envisagé depuis quelques années, et à la suite des rapports fournis par DAMASHEK et SCHWARTZ (29) sur les succès thérapeutiques des

immuno-dépresseurs dans 14 cas d'anémie hémolytique auto-immune, plusieurs auteurs ont eu recours à ce traitement, mais les résultats ont été plus ou moins décevants. STEINER (110) a utilisé dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, l'azathioprine, à la dose de 2,5 mg/Kg/j et a obtenu la régression des signes cliniques, la disparition des cellules sidérophages des crachats, cellules qui réapparaissent dès l'arrêt du traitement. Par contre STEIGER (107) n'a pas obtenu de résultat avec l'azathioprine seule, à la même dose. Après l'avoir associée à de fortes doses de corticoïdes il a constaté une disparition des signes pulmonaires et une stabilisation de la composante rénale, ceci sans réaction hématologique ni hépatique secondaire. DUNCAN (32) utilise un protocole différent : un malade reçoit de la 6 mercaptopurine à la dose de 100 à 150 mg/j, un autre de l'azathioprine à la dose de 4 mg/kg/j. Dans les deux cas, il n'obtient aucun résultat et même constate, à l'autopsie de ces malades, qui avaient présenté un ictère au cours du traitement, une grave cholostase. HOLMAN (53) a traité également l'un de ses malades par l'azathioprine à plus forte dose (300 à 450 mg/j), sans résultat, même après l'adjonction de corticoïdes. Il a constaté pendant le traitement une chute des lymphocytes. Les données de la littérature sont trop pauvres pour être définitives, mais il ne semble pas que le bénéfice apporté par la thérapeutique immunodépressive puisse être mis en balance avec la toxicité majeure de ces produits.

Le sérum anti-lymphocytes n'a, à notre connaissance jamais été employé dans le traitement du syndrome de Goodpasture.

C - SPLENECTOMIE

STEINER (109) a défendu cette méthode dans l'hémorragie pulmonaire idiopathique, à partir de bases théoriques sur le rôle de la rate dans la production des anticorps. Les résultats sont très variables. Cet auteur considère que l'intervention améliore les signes anémiques, espace les poussées et permet des survies prolongées. Mais la méthode n'a pas été utilisée dans le syndrome de Goodpasture et ses indications semblent très limitées.

D - NEPHRECTOMIE BILATERALE ET TRANSPLANTATION RENALE

Si l'on considère le syndrome de Goodpasture comme une maladie auto-immune, celle-ci devrait exclure l'indication d'une transplantation rénale. Or, deux auteurs n'ont pas reculé devant cette tentative (CLEVELAND (23), MADDOCK (69) et BLOOMER (comm. pers.)) et les résultats ont été surprenants. Le malade opéré par CLEVELAND a survécu 16 mois après transplantation d'un rein de cadavre. Le premier des malades de MADDOCK a bénéficié d'une manière spectaculaire de la transplantation. Il s'agissait d'un malade de 22 ans, atteint 3 ans après un de ses cousins d'un syndrome de Goodpasture particulièrement grave et évolutif, marqué par une insuffisance rénale d'évolution suraiguë, avec un syndrome respiratoire d'une intensité rare (insuffisance respiratoire et hémoptysies incessantes et abondantes). Un mois 1/2 après les premiers signes

cliniques, le malade fut bi-néphrectomisé avant transplantation. Immédiatement après l'intervention, on vit disparaître totalement les hémoptysies ; 5 semaines après, le nettoyage radiologique était total, sans le moindre signe respiratoire . La transplantation (rein d'une sœur) fut effectuée 6 semaines après la bi-néphrectomie sous adjonction de prednisone et d'azathioprine. Depuis, le malade se porte bien sans signes pulmonaires ni rénaux. Le deuxième malade de BLOOMER (communication personnelle) présentait un syndrome de Goodpasture typique, avec présence de dépôts linéaires d'IgG sur la membrane basale glomérulaire, en immunofluorescence. Après transplantation d'un rein du père du malade, la fonction rénale s'est à nouveau dégradée nécessitant l'ablation de l'organe. Le rein transplanté montrait des dépôts linéaires caractéristiques du syndrome de Goodpasture. BLOOMER et DIXON estiment qu'il s'agit d'un syndrome de Goodpasture aigu. Il n'est donc peut être pas exagéré de proposer la bi-néphrectomie avec transplantation dans tous les cas où les manifestations pulmonaires deviennent menaçantes et où l'insuffisance rénale progresse vite, malgré la corticothérapie, en se rappelant que la durée moyenne d'évolution de Syndrome de Goodpasture est de toute façon de 6 mois.

Enfin, ces observations nous semblent très intéressantes dans la mesure où elles apportent une confirmation de la nature immunologique du syndrome. La rechute de la même néphrite focale avec dépôts d'IgG, sur le rein transplanté est particulièrement évocatrice. La disparition des signes pulmonaires après ablation du rein, organe immunologiquement compa-

nable aux poumons, suggère non seulement que ces deux organes représentent la même cible pour le conflit Antigène-Anticorps d'origine auto-immune, mais encore qu'ils agissent vraisemblablement l'un contre l'autre, la néphrectomie rompant alors l'enchaînement pathologique.

*

* *

C O N C L U S I O N S

Ce travail repose sur une observation très caractéristique de syndrome de Goodpasture.

Hémoptysies, dyspnée, infiltrations pulmonaires diffuses, mais labiles, présence de sidérophages dans les crachats, représentent les principaux signes respiratoires.

Oedèmes, albuminurie, hématurie microscopique, insuffisance rénale progressive résument le syndrome rénal.

Une anémie grave, normochrome, hyposidérémique, irréductible complète le tableau clinique.

L'évolution est mortelle, par insuffisance respiratoire aiguë, survenant moins de dix mois après les premiers signes cliniques.

Quelques particularités de cette observations méritent d'être soulignées : l'âge relativement avancé, 56 ans, les antécédents de tuberculose pulmonaire, la précession des oedèmes sur les hémoptysies.

L'exploration de la fonction respiratoire nous a montré, comme aux quelques auteurs qui l'ont pratiqué avant nous, un syndrome restrictif et des troubles de l'hématose, caractérisés par une importante hypoxémie, particulièrement nette en période hémoptoïque. Il s'agit probablement de troubles de distribution des gaz.

Les lésions rénales, à type de glomérulite segmentaire plus ou moins évoluée, confirment le diagnostic de syndrome de Goodpasture dont nous avons particulièrement étudié les lésions pulmonaires : alternance de zones d'alvéolite hémorragique et de zones d'alvéolite sidérophagique, discret épaississement des parois alvéolaires avec nombreuses fibrilles de réticuline, capillaires dilatés, tortueux, faisant saillie dans les lumières.

L'étude en immunofluorescence a permis de démontrer la présence d'immunoglobulines dans les différents constituants du rein, en particulier, le glomérule. La réaction d'immunofluorescence y est d'une intensité et d'une diffusion qui ne laissent aucune place au doute. En revanche elle est négative au niveau du poumon. Ces constatations confirment quelques travaux antérieurs et permettent de considérer le syndrome de Goodpasture comme le type des maladies auto-immunes.

La pathogénie peut être envisagée à partir de ces bases objectives, mais il est encore impossible d'affirmer la nature secondaire ou primitive de l'auto-immunisation. Dans ce dernier cas, on ne peut qu'émettre des hypothèses sur la nature de l'agent immunogène, et sur l'enchaînement des éventuels conflits immunologiques.

À la lumière de ces faits la thérapeutique peut s'engager soit avec ELDOMER et MADDOCK vers une bi-néphrectomie suivie de transplantation, soit vers la recherche d'un immuno-suppresseur efficace.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ANTOINE (B.), ROLLAND (P.)

Recherche sur les antigénicités rénales.

In actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker

Flammarion Ed. Paris 1963, 1 vol. 295 p.

- 2 - ANTOINE (B.), NEVEU (T.), BERGER (J.)

Applications de l'immunofluorescence en néphrologie

I/ Quelques problèmes de méthodologie.

In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker -

Flammarion Ed. Paris 1967, 1 vol., p. 134-159

- 3 - APT (L.), POLLYCOVE (M.), ROSS (J.F.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis : Study of anemia
and iron distribution using radio-iron and radio-chromium.

J. Clin. Invest. 1957, 36, 1150

- 4 - AZEN (E.A.), CLATANOFF (D.J.)

Prolonged survival in Goodpasture's syndrome.

Arch. Intern. Med. (Chicago) 1964, 117, 753

- 5 - BAESSLER (R.), DIETEL (V.)

Die essentielle Lungen haemosiderose. Beitrage zur
klinik und Pathologie.

Z. Kinderheilk 1957, 79, 328

- 6 - BASS (H.E.), SINGER (E.)
Pulmonary changes in uremia
J. A. M. I., 1950, 144, 819
- 7 - BATES (D.U.), CHRISTIE (R.U.)
Respiratory Function in Diseases
W. B. Saunders Co Ed., Philadelphia, 1964, 1 vol.
- 8 - BATTESTI (J. P.)
Le syndrome de Goodpasture
Le Poumon et le Coeur 1964, 6, 431
- 9 - BAXTER (J. H.), GOODMAN (M. C.)
Nephrotoxic serum nephritis in rats. Distribution and
specificity of the antigen responsible for the production
of nephrotoxic antibodies.
J. Exp. Med. 1956, 104, 467
- 10 - BENOIT (F. L.), RULON (D. B.), THEIL (G. B.), DOOLAN (P.D.),
WATTEN (R. H.)
Goodpasture's syndrome. A clinicopathologic Entity
Amer. J. Med. 1964, 37, 424-444
- 11 - BERGER (J.), NEVEU (T.), MOREL-MAROGER (L.), ANTOINE (B.)
Application de l'immunofluorescence en Néphrologie.
II localisation des immunoglobulines et du fibrinogène
dans les lésions glomérulaires.
Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.
Flammarion Ed. Paris, 1967, 1 vol. p. 161-177.

12 - BLOOM (V. R.)

Lung purpura and nephritis complicated by the néphrotic syndrome.

Ann. Intern. Med. 1965, 63, 752-759

13 - BOTTING (A. J.), BROWN (A. L.), DIVERTIE (M. B.)

The pulmonary lesion in a patient with Goodpasture's syndrome.

Amer. J. Clin. Path. 1964, 42, 387

14 - BOUTIN (C.), MURISASCO (A.), UNAL (D.), CHARPIN (J.)

A propos de deux observations de poumon urémique
Marseille Medical 1966, 11, 870-873

15 - BROCARD (H.), GALLOUEDEC (Ch.), GRAND (A.)

Syndrome pneumorénal de Goodpasture.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1964, 115, 365

16 - BRONSON (S. M.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. Report of a case and review of the litterature.

Amer. J. Roentgenol, 1960, 83, 260

17 - BUERGER (L.), HATHAWAY (J.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis with allergic pulmonary vasculitis.

Thorax 1964, 19, 311

- 18 - CANFIELD (C. J.), DAVIS (T. E.), HERMAN (R. H.)
Hemorrhagic pulmonary-renal syndrome. Report of three cases.
New England J. Med. 1963, 268, 230-234
- 19 - Case Record of the Massachusetts General Hospital.
Case 34 342.
New England J. Med. 1948, 239, 308
- 20 - CAULET (T.)
Hemosiderose pulmonaire idiopathique avec glomérulo-néphrite.
Arch. Anat. Path. 1964, 12, 198
- 21 - CEELLEN (W.)
Die Kreislaufstoerungen der Lungen, in HENKE-LUBARSCH:
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Vol. III/3 - J. Springer Ed. Berlin, 1931, p. 20
- 22 - CHIKAMITSU (H.)
Folia Endocr. Jap. 1940, 16, 85
- 23 - CLEVELAND (R. J.), LEE (H. M.), PROUT (G. R.), HUME (D. M.)
Preservation of the cadaver Kidney for renal homotransplantation in man.
Surg. gynec. Obstet. 119, 991

24 - COONS (A. H.), KAPLAN (M. H.)

Localization of antigen in tissues cells.

II - Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody.

J. Exp. Med. 1950, 91, 1

25 - CORDEIRO (M.)

Un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique guéri par splénectomie.

Helvet. Paediat. Acta 1952, 7, 501

26 - CROSNIER (J.), JOSSO (F.)

Le syndrome de glomérulite segmentaire nécrotique avec pneumopathie hémoptoïque.

Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker

Flammarion Ed. Paris 1963, 1 vol. p. 235

27 - CROSNIER (J.), MERY (J. P.), de MONTERA (M.), SALTZMAN (S.), RUEFF (B.)

Sur un syndrome associant une glomérulite segmentaire nécrotique et une pneumopathie hémoptoïque avec alvéolite hémorragique.

J. Urol. Paris 1962, 68, 569-581

28 - CRUICKSHANK (J. G.), PARKER (R. A.)

Pulmonary haemosiderosis with severe renal lesions (Goodpasture's syndrome).

Thorax 1961, 16, 22-29

29 - DAMASHEK (W.), SCHWARTZ (R.)

Treatment of certain "auto-immune" diseases with anti-metabolites ; a preliminary report.

Tr. A. Am. Physicians 1960, 73, 113

30 - DAVIDSON (M. B.), CUTLER (R. E.), SCHULDBERG (I. I.)

Goodpasture's syndrome in a 78 years old woman.

Arch. Intern. Med. (Chicago) 1966, 117, 652-657

31 - DONIACH (D.), ROITT (I. M.)

Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications.

J. Clin. Endocrinol. 1957, 17, 1293

32 - DUNCAN (D. A.), DRUMMOND (K. N.), MICHAEL (A. F.), VERNIER (R. L.)

Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis.

Report of six cases and study of the renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy.

Annals Intern. Med. 1965, 62, 920-938

33 - EISEN (H. N.), SHERMAN (B.), PRESSMAN (D.)

The zone of localization of antibodies. IX : the properties of anti-rat lung serum.

J. Immunol. 1950, 65, 543

34 - ELDER (J. C.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis and the Goodpasture's syndrome.

Brit. Med. J. 1965, 5471, 1152-1155

- 35 - FADELL (E. J.)
Goodpasture's syndrome.
Southern. Med. J., 1965, 58, 1362-1365
- 36 - FAIRLEY (K. F.), KINCAID-SMITH (P.)
Goodpasture's syndrome.
Brit. Med. J. 1961, 2, 1646
- 37 - FELDMAN (J. D.), HAMMER (D.), DIXON (F. J.)
Experimental glomerulo nephritis
III Pathogenesis of glomerular ultrastructural lesions
in nephrotoxic serum nephritis.
Lab. Invest. 1963, 12, 748
- 38 - FREMAN (R. M.), VERTEL (R. M.), EASTERLING (R. E.)
Goodpasture's syndrome prolonged survival with chronic hemodialysis.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 1966, 117, 643-647
- 39 - FREOUR (P.), BLANQUET (P.), LEGER (M.), FERRET-BLOUIN (P.),
CHOMY (P.), BERNADOU (J.), BUCASSOU (P.), NICOLAS (F.)
Etude hematologique et radio-isotopique d'une hémosi-
dérose primitive.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1968, 22, 213-26
- 40 - GHOSE (R. R.)
Goodpasture's syndrome
Brit. Med. J. 1962, 1, 262

- 41 - GIERBERG (D.), THOMAS (C.)
Lungen blutungen und nephritis
Dtsch. Arch. Klin. Med. 1963, 208, 541-552
- 42 - GOLDMAN (S.), PLAVEC (V.), ACKETA (M.)
Angeite granulomateuse allergique à manifestations
pneumo-rénales évoquant le syndrome de Goodpasture.
Le poumon et le coeur 1967, 23, n° 2
- 43 - GOODMAN (M.), GREENSPON (S. A.), KRAKOWER (C. A.)
The antigenic composition of the various anatomic
structures of the canine kidney.
J. Immunol. 1956, 75, 96.
- 44 - GOODPASTURE (E. W.)
The significance of certain pulmonary lesions in rela-
tion to the etiology of influenza.
Amer. J. Med. Sci. 1919, 158, 863
- 45 - de GOWIN (R. L.), ODA (Y.), EVANS (R. H.)
Nephritis and lung hemorrhage.
Arch. Int. Med. 1963, 111, 16-22
- 46 - HAMBURGER (J.)
Le syndrome de Goodpasture
Nephrologie C. M. C. Flammarion p. 1165
- 47 - HAMBURGER (J.)
Le démembrement des glomérulites.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1961, 68, 653-655.

48 - HAWKINS (D.)

Basement membrane material excreted during immunologic renal injury.

Fed. proc. 1967, 26, 2724

49 - HEINER (D. C.), SEARS (J. N.), KNITTER (N. D.)

Multiple precipitines to cow's milk in chronic respiratory disease.

Amer. J. Dis. Child. 103, 634-655

50 - HEPTINSTALL (R. H.), SALMON (M. V.)

Pulmonary hemorrhage with extensive glomerular disease of the kidney.

J. Clin. Path. 1959, 12, 272-279

51 - HERDMAN (R. C.), HONG (R.), MICHAEL (A. F.), GOOD (R. A.)

Light chain distribution in immune deposits on glomeruli of kidneys in human renal disease.

J. Clin. Inv. 1967, 46, 141-146

52 - HILL (A. G. S.), CRUICKSHANK (B.)

A study of antigenic components of Kidney tissues.

Brit. J. Exp. Path. 1953, 34, 27

53 - HOLMAN (R. E.)

Goodpasture's syndrome. Treatment failure with azathioprine.

J. A. M. A. 1966, 31-32

- 54 - HOOK (E. W.), LUTTRELL (C. N.), SLATEN (K.), WAGNER (R. R.)
Hemorrhagic encephalopathy in chicken embryos infected with influenza virus/IV Endothelial localization of viral antigens determined by immunofluorescence.
- 55 - JOHNSON (J. R.), Mc GOVERN (V. J.)
Goodpasture's syndrome and Wegener's granulomatosis
Austral. Ann. Med. 1962, 11, 250-259
- 56 - JOSEPH (M.)
Nephritis with lung hemorrhage
Lancet, 1963, 1, 1160
- 57 - JUNG (R. C.)
Goodpasture's syndrome
Report of case with an unusual clinical course
Calif. Med. 1966, 104, 470-475
- 58 - KOFFLER (D.), SANDSON (J.), KUNKEL (H. G.)
Elution studies on tissues from patients with Goodpasture's syndrome and other forms of subacute glomerulonephritis.
J. Clin. Invest ; Proc. 6 th, Ann. M. Am. Soc. Clin. Invest. 1968, 47, 55 a
- 59 - KRAKOWER (C. A.), GREESPOON (S. A.)
The localization of the "nephrotoxic" antigen (s) in extra glomerular tissues. Observations including a measure of its concentration in certain localisations.
Arch. Path. 1958, 66, 364

60 - KROE (D. J.)

Goodpasture's syndrome : an immuno-fluorescent study
of the pulmonary and renal lesions

Southern Med. J. 1968, 61, 183-188

61 - LAGRUE (G.), BARIETY (J.), MILLIEZ (P.)

Moutardes azotées et antimétabolites dans le traitement des syndromes néphrotiques et de certaines néphropathies glomérulaires.

Actualités Néphrologiques de l'Hopital Necker

Flammarion Ed. Paris 1964, 1 vol., 219-229

62 - LAGRUE (G.), BARIETY (J.), SAMARCQ (P.), JACQUILLAT (C.),
HALPERN (B. N.), MILLIEZ (P.)

Action de la "chimiothérapie" sur les néphropathies
hétéro-immunes du rat.

Urol. Néphrol. 1964, 70, 767-774

63 - LARCAN (A.), HURIET (C.), BERTHEAU (J. M.)

Les syndromes pneumo-néphritiques

Ann. Med. Nancy 1965, 4, 102

64 - LEHMAN (J. D.), CROSS (K. R.)

Pulmonary hemosiderosis with glomerulonephritis : a
report of two cases.

J. Iowa Med. Soc. 1961, 51, 279-282

65 - LERNER (R. A.), GLASSOCK (R. J.), DIXON (F. J.)

The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis.

J. Exp. Med. 1967, 121, 989-1004

66 - LEXOW (P.), SIGSTAD (H.)

Glomerulonephritis with initial lung purpura.

Act. Med. Scandinav. 1960, 168, 405-411

67 - LINDEMANN (W.)

Sur le mode d'action de certains poisons rénaux.

Ann. Inst. Past. 1900, 14, 49

68 - LUNDBERG (G. D.)

Goodpasture's syndrome : Glomerulonephritis with pulmonary hemorrhage.

J. A. M. A. 1963, 184, 915-919

69 - MADDOCK (R. K.), STEVENS (L. E.), REEMTSMA (K.),
BLOOMER (H. A.)

Goodpasture's syndrome : Cessation of pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy.

Ann. Int. Med. 1967, 67, 1258-1264

70 - Mc CALL (C. R.), HARRIS (T. R.), HATCH (F. E.)

Non fatal pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis.

Am. Rev. Resp. Dis. 1965, 91, 424

71 - Mc CAUGHEY (W. T. E.), THOMAS (B. J.)

Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. The relation of pulmonary hemorrhage to certain types of glomerular lesions.

Am. J. Clin. Path. 1962, 38, 577-589

- 72 - Mc GREGOR (C. S.), JOHNSON (R. S.), TURK (K. A. D.)
Fatal nephritis complicating idiopathic pulmonary
haemosiderosis in young adults.
Thorax 1960, 15, 198-203
- 73 - MARKOVITZ (A. S.), BATTIFORAL (H. A.), SCHWARTZ (F.)
Immunological aspects of Goodpasture's syndrome.
Clin. Exp. Immunol. 1968, 3, 585-91
- 74 - MELLORS (R. C.), SIEGEL (M.), PRESSMAN (D.)
Analytic pathology histochemical demonstration of an-
tibody localization in tissues with special reference to
the antigenic components of kidney and lung.
Lab. Invest. 1955, 4, 69
- 75 - MORIN (M.), GRAVELEAU (J.), LECLERC (Q. A.), LESCURE (J.)
Hémosidérose pulmonaire avec glomerulonéphrite. Syn-
drome de Goodpasture.
Presse Med. 1965, 73, 169-173
- 76 - MUNRO (J. F.)
Goodpasture's syndrome
Survival after acute renal failure
Brit. Med. J. 1967, 4, 95
- 77 - MURPHY (G.)
Pulmonary hemorrhage with nephritis : Goodpasture's
syndrome.
Prensa Med. Argentina 1966, 53, 1244-1247

- 78 - OGNIENE (A. J.), JOHNSON (D. E.)
Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults
Arch. Int. Med. 1963, 111, 503-510
- 79 - PARKIN (T. W.), RUSTED (I. E.), BURCHELL (H. B.),
EDWARDS (J. E.)
Hemorrhagic and interstitial pneumonitis with nephritis.
Amer. J. Med. 1955, 18, 220-236
- 80 - PETERS (J. H.), FREEDMAN (P.)
Immunologic aspects of renal disease
New Engl. J. Med. 1961, 261, 1166
- 81 - PETROVER (M.)
Données actuelles sur la physiopathologie des néphropathies glomérulaires.
Rev. Prat. 1968, 18, 14-22
- 82 - PFEFFER (S. M.)
Pulmonary hemosiderosis and glomerular kidney disease (Goodpasture's syndrome).
Med. Thorax 1965, 22, 470-479
- 83 - PILLOT (J.), GISLER (R.)
La spécificité des réactions d'immunofluorescence.
I : Contrôle de différents facteurs influençant la spécificité des conjugués fluorescents destinés à l'étude des systèmes cellulaires.
Ann. Inst. Pasteur 1968, 115, 416-434

84 - PROBST (A.)

Morphologie und Pathogenese der essentiellen Lungenhaemosiderose.

Vir. Arch. Path. Anat. 1955, 326, 633

85 - RANDALL (R. E.), GLAZIER (J. S.), LIGGETT (M.)

Nephritis with lung hemorrhage.

Lancet 1963, I, 7279, 499

86 - READ (J.)

The pathological changes produced by anti-lung serum.

J. Path. Bact. 1958, 76, 403

87 - RIEGEL (N.), MACEY (D.)

Goodpasture's syndrome : A review with report of a possible case with apparent recovery.

Am. Rev. Resp. Dis. 1967, 96, n°1

88 - RUEFF (B.)

A propos de trois observations de glomérulite segmentaire nécrotique avec pneumopathie hémoptoïque.

Thèse Paris 1964, n° 800.

89 - RUSBY (N. L.), WILSON (C.)

Lung purpura with nephritis.

Quart. J. Med. 1960, 29, 501

90 - SAINTE MARIE

J. Histochemistry and cytochemistry 1962, 10, 250

- 91 - SALTZMAN (P. W.), WEST (M.), CHOMET (B.)
Pulmonary hemosiderosis and glomerulonephritis
Ann. Int. Med. 1962, 56, 409-421
- 92 - SARRE (H.)
Glomerulites Expérimentales
Cahiers Coll. Med. 1964, 5, 573-583
- 93 - SCHAAR (F. E.), RIGLER (L. G.)
Idiopathic pulmonary hemosiderosis: essentiel brown
induration of the lungs. Report of a case and review of
litterature.
Lancet 1956, 76, 126
- 94 - SCHEER (R. L.), GROSSMAN (M. A.)
Immune aspect of the glomerulonephritis associated
with pulmonary hemorrhage.
Ann. Int. Med. 1964, 60, 1009
- 95 - SCHMIDT (H. W.), HARGRAVES (H. M.), ANDERSEN (H.A.),
DAUGHERTY (G. W.)
Pulmonary changes in lung purpura and some of the others
collagen diseases.
Canad. M. A. J. 1963, 88, 658
- 96 - SCHWARTZ (D.)
The treatment of auto-immune hemolytic anemia with 6
mercaptopurine and thioguanine.
Blood 1962, 19, 483-500

97 - SKELLY (R. J.)

Pulmonary hemorrhage with glomerular nephritis.
J. Irish. Med. Ass. 1961, 48, 137-140

98 - SLAMA (R.), HABIB (R.)

La néphropathie du purpura rhumatoïde
Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker.
Flammarion Ed. Paris 1962, 1 vol., p. 183

99 - SMITH (W. E.), FEIMBERG (R.)

Early non recurrent idiopathic pulmonary hemosiderosis
in an adult. Report of a case.

New England J. Med. 1958, 259, 808

100 - SOERGEL (K. H.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Review and report
to two cases.

Pediatrics 1957, 19, 1101

101 - SOERGEL (K. H.), SOMMERS (S. C.)

The alveolar epithelial lesions of idiopathic pulmonary
hemosiderosis.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1962, 85, 540-552

102 - SOERGEL (K. H.), SOMMERS (S. C.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes.

Amer. J. Med. 1962, 32, 499-511.

103 - SPRECACE (G. A.)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis.

Personal experience with six adults treated within a ten months period, and a review of the literature.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, 88, 330-341

104 - STANTON (M. C.), TANGE (J. D.)

Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulo nephritis).

Austral. Ann. Med. 1958, 7, 132-144

105 - STEBLAY (R. W.)

Glomerulonephritis induced in sheep by injection of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant.

J. Exp. Med. 1962, 116, 253

106 - STEBLAY (R. W.)

Auto-immune glomerulonephritis induced in sheep by injections of human and Freund's adjuvant.

Science 1968, 160, 204-206

107 - STEIGER (R. P.)

The Goodpasture's syndrome

Deutsch. Med. Wochs. 1967, 92, 312 - 318

108 - STEIGER (R. P.)

Eye fundus changes in recurrent pulmonary hemorrhage with proliferative glomerulonephritis.

Deutsch. Med. Wochs. 1967, 92, 289-291

109 - STEINER (B.)

Immuno-allergic pulmonary hemorrhage and the Goodpasture's syndrome.

Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 1966, 7, 157-173

110 - STEINER (B.)

Essential pulmonary hemosiderosis as an immuno-hematological problem.

Arch. Dis. Child. 1954, 29, 391

111 - STRASSMANN (B.)

Formation of Hemosiderin in the lungs. An experimental study.

Arch. of Path. 1944, 38, 76-81

112 - STURGILL (B. C.)

Immuno-fluorescence studies in a case of Goodpasture's syndrome.

J. A. M. A., 1965, 194, 914-916

113 - SYBERS (R. G.), SYBERS (J. L.), DICKIE (H. A.),
PAUL (L. N.)

Roentgenological pulmonary aspect of Goodpasture's syndrome.

Am. J. Roentgenol. 1965, 94, 674-680

114 - TAKALA (J. K.)

Pulmonary changes in Goodpasture's syndrome and in uremia.

Duodecim 1966, 82, 941-948

- 115 - TAMANDI (J.), YAGI (Y.), HIRAMOTO (R.)
Lung localizing antibodies in anti-lung and anti-kidney serum.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1961, 106, 1275
- 116 - TRIEDMAN (R. S.), METZGER (H.), ROTHENBERG (M.),
SEEGAL (B. C.), URQUHART (A.)
Studies of the mechanism of experimental nephritis with fluorescein-labeled antibody.
I : Localization and persistence of injected duck antirat lung serum during the course of nephritis in rats.
Am. J. Path. 1962, 41, 95
- 117 - WALKER (J. M.), JOEKES (A. M.)
Survival after hemoptysis and nephritis.
Lancet 1963, II, 1199.
- 118 - WARENBURG (H.), DUPONT (A.), WASSEUR (Ph.), BERTRAND (M.)
Le syndrome de Goodpasture.
Lille Medical 1968, 5, 607-616
- 119 - WEISS (E. B.), ERNEST (D. L.), GREALLY (J. F.)
Goodpasture's syndrome. Case report with emphasis on pulmonary physiology.
Amer Rev. Resp. Dis. 1968, 97, 444-450

*

*

*

Imprimé par: L'ASSOCIATION GENERALE DES
ETUDIANTS EN MEDECINE D'ANGERS.
MAI 1969.

